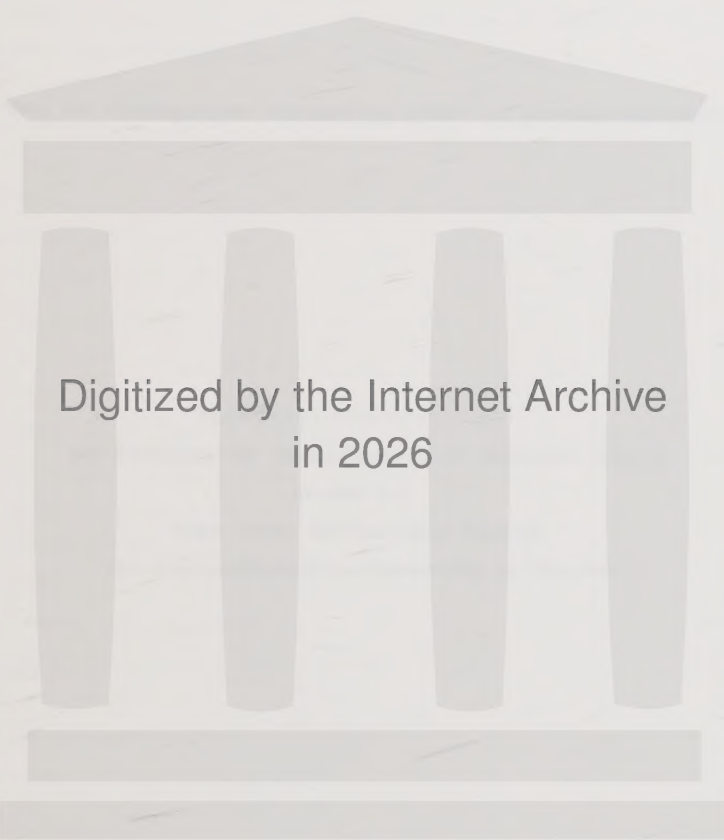


**THEORIEN ÜBER DIE WIRKUNGSWEISE
INTRAUTERINER MITTEL ZUR
SCHWANGERSCHAFTSVERHÜTUNG**

Wolfgang Schmidt

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553809_0018

Aus dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München

Direktor: Prof. Dr. W. Spann

Theorien über die Wirkungsweise intrauteriner Mittel zur Schwangerschaftsverhütung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Schmidt

aus Solingen

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Spann

Mitberichterstatter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 4. 1973



DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I.	Einleitung	1
II.	Theorien über die Wirkungsweise der IUDs	2
1.	Tierversuche	2
	Geflügel	2
	Maus	2
	Ratte	5
	Frettchen	16
	Hamster	16
	Meerschweinchen	17
	Kaninchen	17
	Schaf	22
	Ziege	25
	Schwein	25
	Rind	26
	Wasserbüffel	28
	Affe	29
2.	Befunde beim Menschen	38
III.	Diskussion	60
IV.	Zusammenfassung	65
V.	Literaturverzeichnis	67
VI.	Lebenslauf	86

I. EINLEITUNG

In einem Zeitalter, in dem das lawinenartige Anwachsen der Weltbevölkerung zu einer ernstlichen Bedrohung für die weitere Existenz des Menschen werden kann, ist eine gezielte Schwangerschaftsverhütung eine der dringendsten Aufgaben für Forschung, Gesetzgebung, aber auch für jeden einzelnen Arzt.

Neben der hormonalen Empfängnisverhütung gewinnt heute die intrauterine Kontrazeption, vor allem in den Entwicklungsländern, immer mehr an Bedeutung.

Von gerichtsmedizinischem Interesse ist die Frage, ob die Anwendung der neuen Intrauterin-pessare den Tatbestand der Abtreibung nach § 218 StGB erfüllt oder nicht. Von gleicher Wichtigkeit ist diese Problematik auch für das Gewissen des Arztes.

In der vorliegenden Arbeit wird deshalb auf die wesentlichsten bisher veröffentlichten Theorien über die Wirkungsweise der Intrauterin-pessare eingegangen. Es soll der Versuch unternommen werden, durch Vergleiche der in der Literatur dargestellten Theorien mit den gesicherten Ergebnissen der Zeugungsphysiologie die Frage zu beantworten, ob die IUDs Abortiva oder Kontrazeptiva sind.

II. THEORIEN ÜBER DIE WIRKUNGSWEISE DER IUDS

1. Tierversuche

GEFLÜGEL

HUSTON und NALBANDOV (1953) schlossen aus ihren Experimenten am Geflügel, daß ein Fremdkörper im Eileiter des Vogels die Ovulation in beiden Ovarien bei dieser Spezies hemmt.

SYKES (1953, 1967) beobachtete bei der Henne eine Hemmung der Eiaufnahme durch die Eileiter. Und zwar verursachte die Insertion einer Seidennaht-Schleife einen nahezu völligen Stillstand der Eiposition. Dabei setzten sich die Ovulationen jedoch mit fast derselben Rate wie vor der Operation fort.

Nach LAKE und GILBERT (1964) stört ein IUD bei der Henne sowohl die Spermapassage als auch das Überleben des Spermas in chronischen Stadien. Da die Spermien nicht zum oberen Eileiter aufsteigen, werden die Eier nicht befruchtet.

SYKES stellte ebenfalls fest (1953, 1967), daß die Eier auf der Seite des IUDs bei Hühnern häufig weiche Schalen aufweisen. Dies führt man darauf zurück, daß die Ablagerung von Kalzium in den Schalen beeinträchtigt wird. CORFMAN und SEGAL (1968) vermuten als Ursache hierfür entweder eine beschleunigte Passage des Eies durch den unteren Eileiter oder eine Veränderung der Tubenfunktion. Sie halten die Hypothese, daß die Funktion des Eileiters verändert wird, für wahrscheinlicher, da immer wieder akute und chronische Entzündungen im unteren Eileiter als Reaktion auf den Fremdkörper entdeckt wurden.

Da es beim Geflügel jedoch keine anatomische Differenzierung in Eileiter und Uterus gibt, und die Physiologie des Eileiters bei dieser Tierart sehr spezialisiert ist, scheinen Vögel für vergleichende Untersuchungen über die Physiologie der Tube allerdings kaum geeignet zu sein (WHO-Bericht 1968).

MAUS

Bei Mäusen vereinigen sich die beiden Uterushörner oberhalb der Zervix und bilden einen sehr kurzen Uteruskörper, der sich in einen Zervikalkanal öffnet. Folglich konfluieren

die beiden Uteruslumina. Man hat nachweisen können, daß diese luminale Kommunikation bei der experimentellen Beeinflussung der Physiologie des Mäuseuterus eine gewisse Bedeutung hat. Nach künstlicher Insemination in einem Horn des Mäuseuterus fand die Fertilisation in beiden Eileitern statt (DZUIK und RUNNER 1960; MARSTON und CHANG 1964); es konnte nach der Injektion eines deziduastimulierenden Stoffes (Öl) in nur ein Uteruslumen eine bilaterale deziduale Reaktion provoziert werden (FINN und HINCHLIFFE 1964).

DOYLE und MARGOLIS (1966) beobachteten, daß ein einseitig eingelegtes IUD eine ausgeprägte bilaterale schwangerschaftsverhütende Wirkung bei drei verschiedenen Mäusearten hatte, obwohl Spermientransport, Fertilisation und Blastozystenentwicklung ungestört verliefen.

BARTKE (1968) und MARSTON und KELLY (1969) kamen zu gleichen Ergebnissen.

DOYLE und MARGOLIS (1966) und MARSTON und KELLY (1969) erwägen, daß dieser bilaterale schwangerschaftsverhütende Effekt alleine von der Existenz der luminalen Kommunikation zwischen dem Kontrollhorn und dem IUD-tragenden Horn des Mäuseuterus abhängt.

BARTKE (1968), der feststellte, daß dieser bilaterale Antifertilitätseffekt des IUDs bei vier verschiedenen Mäuserassen nicht in demselben Grade vorhanden war, schließt daraus, daß das Ausmaß dieser Aktion von einem genetisch determinierten Unterschiedsmerkmal zwischen den Rassen abhing. Allerdings hat BARTKE im Gegensatz zu MARSTON und KELLY bzw. DOYLE und MARGOLIS die luminale Verbindung zwischen den Uterushörnern bei seinen Versuchstieren nicht untersucht. MARSTON und KELLY halten es für denkbar, daß die physiologische Bedeutung der suprazervikalen Kontinuität bei verschiedenen Mäusearten nicht gleich ist und sehen darin eine Erklärungsmöglichkeit für das unterschiedliche Ausmaß der bilateralen Antifertilitätswirkung der IUDs bei den verschiedenen Versuchstieren.

Wurde die natürliche Verbindung zwischen den zwei Uteruskörnern bei der Maus getrennt, dann hatte das IUD nur noch einen unilateralen Effekt und die Entwicklung der Schwangerschaft ging im Kontrollhorn normal vor sich (MARSTON und KELLY 1969).

MARSTON und KELLY konnten bestätigen, daß bei Mäusen mit einseitigem IUD die Prozesse der Ei-Aufnahme durch die Eileiter, Spermtransport, Kapazitierung der Spermatozoen und Befruchtung auf beiden Seiten normal verliefen. Auch die weitere Entwicklung

der Zygoten über das Vierzellstadium bis zur Morula war beiderseits unauffällig.

DOYLE und MARGOLIS (1966) erwähnen einen Tubenverschlußeffekt mit Zurückbehaltung der Blastozysten im Eileiter bei IUD-tragenden Mäusen. Sie stellten fest, daß die Blastozysten auf der behandelten Seite bis zum vierten Tag nach dem Deckakt in der Tube zurückblieben, während die Blastozysten auf der Kontrollseite schon im Uterus waren.

MARSTON und KELLY (1969), die in ihren Experimenten nur selten einen Tubenverschluß sahen, deuten dieses Phänomen als einen Artefakt, der durch die Insertion des IUDs in eine solche Stellung verursacht wurde, daß der Fremdkörper die utero-tubale Verbindung mechanisch verstopfte. Außerdem könnte ein solcher Tubenverschluß aber auch durch die Akkumulation von Zelltrümmern und einer Infektion innerhalb des Uterus bedingt oder das Ergebnis von Unterschiedlichkeiten beim Deckungsvorgang sein. Da MARSTON und KELLY die luminale Kontinuität bei der Modifizierung der IUD-Aktion für entscheidend wichtig halten, betrachten sie es als sicher, daß alle Effekte des IUDs innerhalb des Uterus und nicht an anderen Orten ausgeübt werden. Sie sind der Meinung, daß sich der bilaterale schwangerschaftsverhütende Effekt des IUDs bei Mäusen aus mehreren Faktoren zusammensetzt: erstens müssen die Blastozysten offenbar unmittelbar nach Erreichen des Uteruskavums aus beiden Uterushörnern eliminiert worden sein, und zwar sind sie entweder im Uteruskavum selbst getötet worden oder aber sie sind aus dem Uterus per vaginam ausgestoßen worden. Zweitens wird die deziduale Reaktion sowohl im behandelten als auch im kontralateralen Kontrollhorn verhindert.

BARTKE (1968) hat beobachtet, daß die Entfernung des IUDs zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Kopulation während der pränidativen Periode eine ungestörte Weiterentwicklung der Schwangerschaft in beiden Uterushörnern ermöglicht. Auch diese Tatsache legt den Gedanken nahe, daß das IUD seinen Hemmeffekt auf die Implantation und die deziduale Reaktion während der Zeitspanne unmittelbar vor der Einnistung ausübt.

Während Erosionen des Endometriums und Abflachungen des Epithels nur in der unmittelbaren Kontaktzone des IUDs gesehen werden, finden sich massive Leukozyteninfiltrate in Epithel und Stroma des Endometriums sowie im Uteruslumen und zwar im gleichen Ausmaß über die Gesamtlängen von behandeltem Horn und Kontrollhorn. Diese von MARSTON und KELLY (1969) beschriebenen histologischen Veränderungen stimmen mit jenen von PARR, SCHAEGLER und HIRSCH (1967) überein.

Nach EL SAHWI und MOYER (1970) wird die Aktion eines IUDs wesentlich dadurch modifiziert, daß eine Sekundärinfektion nach der Insertion auftritt. Mäuse sind trotz der Wahrung strenger aseptischer Kautelen bei der Insertion empfänglicher für solch eine Uterusinfektion nach IUD-Einlage als zum Beispiel Kaninchen, und diese Infektion könnte zum Teil den ausgedehnten Antifertilitätseffekt des IUDs bei der Maus erklären.

Auch MARSTON und KELLY (1969) nehmen an, daß die Leukozytose im Kontrollhorn und ein großer Teil der Leukozyteninfiltration im behandelten Uterushorn mit einer bakteriellen Infektion ursächlich verknüpft sind. Deshalb begründen sie das ausgedehntere Ausmaß der Fertilitätsminderung bei den IUD-tragenden Mäusen in ihren eigenen Experimenten im Vergleich mit den Untersuchungen von DOYLE und MARGOLIS (1966) bzw. BARTKE (1968) damit, daß die bakterielle Infektion in ihren eigenen Versuchen eine größere Rolle gespielt habe.

Aus einer Studie von SMITH, EL SAHWI, WILSON und MOYER (1971) geht hervor, daß Homogenate von neutrophilen Leukozyten - frisch, abgelagert, lyophilisiert oder gesäuert - die Entwicklung von Mäusezygoten in Gewebekulturen verhinderten, während Kontrollzygoten, die diesen Homogenaten nicht ausgesetzt worden waren, sich normal vom Zweizellstadium zur Blastozyste entwickelten. Der Gedanke ist also naheliegend, daß neutrophile Leukozyten beziehungsweise deren zelluläre Degenerationsprodukte aufgrund ihrer Toxizität gegenüber den Konzeptionsprodukten der Maus maßgeblich am Zustandekommen der Antifertilitätsaktion, die durch IUDs induziert wird, beteiligt sind.

Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, daß ein IUD die Produktion von Gonadotropinen im HVL der Maus beeinflusst. Hingegen kann man von dem normalen Zyklusverlauf und der Dauer der Pseudoschwangerschaft, die einer sterilen Paarung folgt, auch auf eine uneinträchtigte Produktion von FSH, LH und LTH bei der Maus mit IUD schließen (WHO 1968).

RATTE

Im Gegensatz zur anatomischen Beschaffenheit des Mäuseuterus weist der Uterus der Ratte zwei völlig separate Hörner auf. Die Effekte der IUDs kommen normalerweise nur in dem Horn zustande, in das der Fremdkörper eingesetzt wurde. So konnten DOYLE und

MARGOLIS (1963; 1964) als erste Untersucher nachweisen, daß ein IUD in Form einer kurzen Seidenfadennaht, die vor dem Deckakt in ein Horn des Rattenuterus eingelegt wurde und frei im Lumen lag, im behandelten Horn eine schwangerschaftsverhütende Wirkung entfaltete. Im kontralateralen Kontrollhorn hingegen traten normale Implantationen ein. Zu gleichen Ergebnissen kamen u. a. CHAUDHURY 1964 CHAUDHURY und TARAK 1965, MARSTON und CHANG 1964.

Bis jetzt gibt es keinen Beweis dafür, daß IUDs bei Ratten einen systemischen Effekt haben könnten. LABHSETWAR (1970), der die Beziehungen zwischen IUD und hypophysärem FSH und LH bei der Ratte untersuchte, konnte bei dieser Spezies keine Effekte auf die Funktion der Hypophyse beobachten. Auch nach CHAUDHURY und TARAK (1965) haben behandelte Ratten einen normalen Gehalt von Gonadotropinen in der Hypophyse, entsprechend verlaufen die Östruszyklen regelmäßig und die Corpus luteum-Funktion bleibt normal. Die Ovulation, der Spermatransport, die Fertilisation und die Passage der Zygoten durch die Eileiter werden durch das IUD auch nicht beeinträchtigt. Wenn die Blastozysten ungefähr am fünften Tag in das Uteruskavum gelangen, scheinen sie entweder schnell und vollständig zu degenerieren oder sie werden in entartetem Zustand per vaginam aus dem Uterus ausgetrieben (KAR, KAMBOJ und DATTA 1964; MARGOLIS und DOYLE 1964; MARSTON und CHANG 1964). Sie können jedenfalls nicht länger im behandelten Uterushorn gefunden werden, wenn sie im Kontrollhorn noch nachweisbar sind (GREENWALD 1965). Ähnliches teilen CHANG, TATUM und KINCL (1970) mit, die allerdings nicht mit Seiden- oder Nylonfäden arbeiteten, sondern den Effekt von intrauterinem Kupfer und anderen Metallen auf die Implantation bei Ratten und Hamstern untersuchten. Sie fanden, daß Kupferdrahtschleifen im Uterus von Ratten das Wachstum der Morulae und deren Weiterentwicklung zu Blastozysten hemmen. Sie konnten nämlich am vierten Tag nach dem Deckakt Morulae, aber keine Blastozysten, aus den mit Kupfer behandelten Hörnern in etwa gleich großer Anzahl wie von den Kontrollhörnern ausspülen. Am fünften Tag wurden nur in den Kontrollhörnern Blastozysten gesehen, während in den Hörnern mit dem Kupfer-loop keine Blastozysten sondern lediglich ein paar Morulae auffindbar waren. Aus der Tatsache, daß Morulae am vierten Tag vorhanden waren, schließen CHANG et al., daß der Antifertilitätseffekt nicht etwa einem mechanischen Hindernis zuzuschreiben war. Versuche an Ratten mit unilateralen IUDs, bei denen die Nidation experimentell aufge-

schoben wurde, ergaben, daß trotz einer sechstägigen Einnistungsverzögerung im Kontrollhorn Implantationen zustandekamen, während im Experimentalhorn weder Nidationen noch Deziduome gesehen wurden (KAR, KAMBOJ und DATTA 1964).

Neben der von den IUDs bewirkten Elimination der Blastozysten wird durch die Insertion von intrauterinen Fremdkörpern bei der Ratte auch die Fähigkeit des Endometriums, eine deziduale Reaktion auf ein Trauma hin zu vollziehen, gehemmt (MARGOLIS und DOYLE 1964; ICHIKAWA und MORIOKA 1969).

Im Endometrium treten normalerweise als Reaktion auf die sich einnistende Blastozyste umschriebene proliferative Veränderungen auf. Diese Dezidualisierung des Endometriums kommt nicht nur im Zustand der "Gravidität", das heißt, nach einem fertilen Deckakt zustande, sondern nach Traumatisierung auch bei einer "Pseudogravidität", die als Folge eines infertilen Deckaktes oder einer adaequaten mechanischen Reizung induziert wird. Wie bei der Maus und beim Hamster wird auch bei der Ratte, deren Östruszyklus fünf Tage dauert, die Lutealphase durch den Reiz des Kopulationsaktes reflektorisch verlängert. Für das Zustandekommen der dezidualen Reaktion bei der Ratte muß nach dem Östrus zunächst Progesteron allein wirken. Erst nach einer bestimmten Zeitspanne, während der Progesteron auf das Endometrium eingewirkt hat, können Östrogene mit kurzer Latenz eine Reaktionsbereitschaft des Endometriums induzieren. Diese Reaktionsbereitschaft bleibt mehrere Stunden bestehen und wird anschließend von einer refraktären Phase abgelöst (DE FEO 1963).

Der Zeitpunkt, zu dem ein IUD in den Uterus der Ratte eingelegt wird, kann so verändert werden, daß die deziduale Reaktion auf einen Reiz hin - unter experimentellen Bedingungen entweder die Infusion von Öltröpfchen, eine Skarifizierung oder Histamininjektionen - nicht verhindert wird, aber das IUD trotzdem seinen Antifertilitätseffekt beibehält. Außerdem wurde die deziduale Reaktion auch in den Fällen nicht verhindert, bei denen das IUD in den unteren Teil des Uterus eingebracht wurde. Allerdings wurde hierbei die Nidation unterdrückt (ICHIKAWA und MORIOKA 1969). Daraus ergibt sich die Folgerung, daß der Hemmeinfluß des intrauterinen Fremdkörpers auf die Dezidualisierung des Endometriums bei der Ratte nicht die primäre Ursache für die schwangerschaftsverhütende Wirkung der IUDs sein kann (CORFMAN und SEGAL 1968).

Eine Reihe von Autoren ist der Meinung, daß sich die Empfindlichkeit bzw. die Reaktionsbereitschaft des Endometriums gegenüber hormonellen Reizen in der Gegenwart eines IUDs verändern könnte (PSYCHOYOS 1966; LAUMAS und YADAVA 1969; BROWN-GRANT 1969; BO, MOORE und ASHBURN 1969). PSYCHOYOS (1969) konnte nachweisen, daß nach einem Trauma vom Rattenuterus mehr Progesteron- C_{14} aufgenommen würde. Nach seiner Ansicht übt ein IUD denselben Einfluß auf die Progesteronaufnahme des Rattenuterus aus wie ein Trauma und der Uterus wird für die Progesteroneinwirkung empfindlicher.

Liegt die Zeit der Progesteronaufnahme vor der Brunst, dann wird sich die Progesteron-Östrogen-Sequenz, die für die Deziduabildung bei der Ratte von kritischer Bedeutung ist, zu früh einstellen. Folglich ergibt sich die uterine Rezeptivität bereits zu einer Zeit, wenn die Konzeptionsprodukte noch in den Eileitern sind. Wenn die Blastozysten das Uteruskavum erreichen, hat der Uterus das Stadium der Rezeptivität schon wieder verlassen. Infolge dieser Störung der zeitlichen Kongruenz der Vorbereitungsmechanismen von Endometrium und Ei kann es also nicht zur Implantation der Blastozyste kommen.

LAUMAS und FAROOQ (1967) konnten keine Beeinflussung der Aufnahme und Retention von $1,2-H^3$ -Progesteron im Rattenuterus in der Gegenwart eines IUDs beobachten.

Eine erhöhte Empfindlichkeit des Uterus gegenüber Östrogen bei IUD-tragenden Ratten wurde von KAR, GOSWAMI, KAMBOJ und CHOWDHURY (1964) verzeichnet. Nach Ansicht von KAR (1967) könnte dies zu einer Störung des Gleichgewichtes in der optimalen Reaktionsbereitschaft des Uterus gegenüber den beiden kritischen Hormonen, die bei der dezi-dualen Reaktion beteiligt sind, beitragen.

BROWN-GRANT (1969), der ebenfalls bei Ratten die IUD-Wirkung auf die Endometriumsreaktion gegenüber Steroidhormonen untersuchte, konnte bestätigen, daß das IUD die Empfindlichkeit des Uterus gegenüber den zirkulierenden Östrogenen erhöht. Auf diesem Wege entfaltet das IUD eine uterotrope Wirkung, das heißt, es resultiert hieraus eine Hypertrophie des Myometriums.

PARR und SEGAL (1966) gingen der Frage nach, ob die Größenzunahme des Rattenuterus, der ein IUD enthält, auf eine entzündliche Reaktion zurückzuführen ist oder auf echtes Wachstum. Sie injizierten deshalb der Hälfte der unilateral mit einem IUD ausgestatteten Versuchstiere täglich 2,5 mg Hydrocortisonacetat i. m. Nach fünfzehn Tagen zeigte

sich in beiden Gruppen die gleiche Größenzunahme von über 70 % und zwar beim Gesamtgewicht und beim Trockengewicht. Da der Gewichtszuwachs durch Hydrocortison nicht verhindert wurde und sich außerdem histologisch keine entzündlichen Reaktionen fanden, führten PARR und SEGAL die uterine Größenzunahme auf ein echtes Wachstum zurück. Die Tatsache, daß die Hypertrophie des Myometriums nach Ovariectomie und Adrenalectomie auftreten kann, spricht dafür, daß sie nicht systemischen Veränderungen zuzuschreiben ist sondern einem lokalen Effekt entspricht.

Nach E. C. MANN (1962) verursachen IUDs einen vergrößerten Muskeltonus, vorausgesetzt, daß sie nicht zu klein sind (KAR, KAMBOJ, GOSWAMI und CHOWDHURY 1965); in diesem Falle wird der Tonus des Myometriums nicht verändert.

IUDs im Rattenuterus scheinen keine übermäßige elektrische Aktivität des Myometriums zu induzieren und sie verändern auch nicht die Empfindlichkeit des Myometriums gegenüber Oxytocin oder die Ausschüttung von Oxytocin (PARR 1965; R. R. CHAUDHURY 1965; beide zit. n. KAR 1967; WHO 1968).

Allerdings konnten MARCUS, MARCUS und WILSON (1966) bei in vitro Studien über die Wirkung eines Seidenfadens auf Kontraktionen des Rattenuterus eine größere Muskelaktivität feststellen. Dagegen ließen in vivo Experimente von ZAMBRANA und GREENWALD (1969) einen IUD-Effekt auf die uterine Kontraktilität bei Ratten vermissen. Wird das IUD nur ins Myometrium selbst eingelegt ohne dabei in das Uteruskavum zu gelangen, werden bei der Ratte keine Antifertilitätswirkungen gesehen (GREENWALD 1965); der Fremdkörper muß vielmehr frei im Lumen des Uterus liegen. Diese Beobachtung macht es nach Meinung von CORFMAN und SEGAL (1968) problematisch, eine vermehrte Myometriumsaktivität als primäre Ursache für eine vorzeitige Ausstoßung der Blastozysten in Betracht zu ziehen.

Man kann in einem Uterus von Nagetieren, der unter dem Einfluß von Progesteron steht, durch eine lokale Reizung oder Verletzung der Schleimhaut Deziduome provozieren; diese Wucherungen von Deziduazellen können bedeutende Ausmaße annehmen (TAUSK 1970). Da man weiß, daß eine Deziduumbildung die Implantation bei der Ratte vereitelt, hat man diesen Mechanismus zur Erklärung des Antiimplantationseffektes der IUDs herangezogen (EICHNER 1963; NICHAMAN 1956; beide zit. n. KAR 1967).

KAR KAMBOJ und DATTA (1964) konnten jedoch genauso wenig eine Deziduombildung bei der Ratte in der Gegenwart von Seidenfäden nachweisen wie DOYLE und MARGOLIS (1966).

Der Histaminausschüttung aus den Mastzellen kommt nach SHELESNYAK (1957; 1960) eine wichtige Funktion bei der normalen Implantation der Rattenblastozysten zu. Er hat im IUD-tragenden Uterushorn einen niederen Histamingehalt im Vergleich mit dem Kontrollhorn beobachtet (SHELESNYAK 1966 a) und ist der Meinung, daß das IUD eine vorzeitige Entleerung des uterinen Histaminvorrates bewirkt, so daß zum kritischen Zeitpunkt für die Auslösung der dezidualen Reaktion wenig oder gar kein Histamin zur Vergügung steht (SHELESNYAK 1966 b).

PARR (1967), der ebenfalls den Histamingehalt IUD-enthaltender Rattenuteri prüfte, fand erhöhte Histaminspiegel in den Geweben des Endometriums. Er teilt die Auffassung SHELESNYAK'S, der im Histamin den physiologischen Auslöser der dezidualen Reaktion bei der Ratte sieht, nicht, sondern stellt fest, daß Histamin für die Implantation nicht benötigt werde. PARR (1969) beschäftigte sich u. a. mit der Frage, welche Rolle die Entzündung des Uterus bei der Verhinderung der dezidualen Reaktion durch intraluminale Antihistaminika spielt, und vertrat die Ansicht, daß die Hemmung der Dezidualisierung den Entzündungsreaktionen zuzuschreiben sei, die durch den Fremdkörper verursacht wurden.

Es ist darauf hingewiesen worden, daß in der Anwesenheit von IUDs die Histaminfreisetzung aus den basophilen Granulozyten gestört wird und man hat erhöhte Mengen von Mastzellen im Endometrium der Ratte, besonders in der Kontaktzone mit dem Fremdkörper, vorgefunden (MATHUR und CHAUDHURY 1968). Man sah jedoch keine Vermehrung der Mastzellen im Endometrium, wenn das IUD ins Myometrium eingelegt wurde; eine Beobachtung, die sich mit der Feststellung von GREENWALD (1965) deckt, daß bei der Ratte ein vollständig intramurales IUD keinen Antifertilitätseffekt besitzt.

JAIN, MATHUR und CHAUDHURY (1968) prüften die Wirkung eines kräftigen Histaminfreisetzenden Agens, des "compound 48/80", auf die Implantation bei Ratten mit unilateralem IUD. Da dieses "compound 48/80" den Antifertilitätseffekt des IUDs nicht verhinderte, glauben sie nicht, daß Histamin für die Nidation wesentlich ist.

PARR (1966) hat in IUD-enhaltenden Rattenuteri eine bedeutende Glykogen-Akkumulation in den basalen Schichten des Endometriums während der "frühen Schwangerschaft" das heißt, nach dem Deckakt, wahrgenommen. Er betrachtet dies als ein Anzeichen dafür, daß die Sekretion in den behandelten Hörnern mangelhaft sein könnte.

Anhand von Gewebestücken des Endometriums, die man den IUD-tragenden Uterushörnern von Ratten entnommen hatte, konnten KAR, KAMBOJ, GOSWAMI und CHOWDHURY (1965) nachweisen, daß sich die Sauerstoffaufnahme kurz nach der IUD-Einlage fast verdoppelte. Allerdings ließ diese erhöhte Sauerstoffaufnahme anschließend allmählich wieder nach. Man nimmt an, daß die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs durch das Initialtrauma der IUD-Insertion auf den Uterus zustande kommt.

Die Effekte intrauteriner Fremdkörper auf die Aktivität lysosomaler Enzyme und auf die Glykogen-Anhäufung im Rattenuterus hat JOSHI (1969) untersucht. Er fand auffallend erhöhte Spiegel von Beta-Glukuronidase und saurer Phosphatase bei Uterusspülungen von IUD-tragenden Uterushörnern. Er bringt den erhöhten Beta-Glukuronidasespiegel in der Uterusflüssigkeit mit der Leukozyteninfiltration des Endometriums in Verbindung, da sich der Hauptanteil der Beta-Glukuronidase des Blutes in den Leukozyten befindet.

Nach Beobachtungen von SUDHA, CHAKRAVARTI und CHAUDHURY (1967) waren die Mukopolysaccharide im IUD-enhaltenden Uterushorn der Ratte gewöhnlich nicht vermehrt, sondern nur in den Fällen, wenn in beiden Uterushörnern ein gewisser Infektionsgrad vorlag.

BO. MORRE und ASHBURN (1969) sahen bei ovariectomierten Ratten, die mit Progesteron behandelt wurden, im Bereich des IUDs erhöhte Mengen von Sulfomukopolysacchariden nach intraperitonealen Injektionen von Natriumsulfat-³⁵S.

DOYLE und MARGOLIS (1965) entdeckten zwar entartete Blastozysten in den IUD-tragenden Hörnern der Uteri von Ratten, dennoch gibt es keine Publikation über die Wirkung der IUDs auf die Biochemie, den Stoffwechsel, die Morphologie und die Ultrastruktur der Blastozysten (KAR).

Es sind jedoch detaillierte biochemische Untersuchungen über die luminale Flüssigkeit des IUD-enhaltenden Rattenuterus bekannt. So sahen KAR, GOSWAMI, KAMBOJ und CHOWDHURY (1964) zwar keine Änderung des pH-Wertes im Milieu des intrauterinen Sekrets aber das Flüssigkeitsvolumen wurde um ca. 50 % reduziert. Dabei ließ sich eine auffallende Konsistenzänderung im Sinne einer Viskositätserhöhung feststellen, die als Folge einer Dehydratation gedeutet wurde. Die wesentlichste Veränderung spielte sich nach An-

sicht von KAR und Mitarbeitern bei den Proteinen ab. Sie beobachteten nämlich den Übertritt einer Proteinart, die dieselbe elektrophoretische Beweglichkeit wie Albumin aufwies, in die Uterusflüssigkeit. Dieser Eiweißkörper, der in der Flüssigkeit des Kontrollhorns nie nachweisbar war, machte zirka 50 % des Gesamtproteins der Flüssigkeit aus. Die hohe Proteinkonzentration hat nach Meinung von KAR eine Erhöhung des gesamtosmotischen Drucks in der Flüssigkeit zur Folge, der zudem noch durch den angestiegenen osmotischen Druck ergänzt wird, der den Nichtproteinbestandteilen zuzuschreiben ist. Die Blastozysten sind also im Milieu des intrauterinen Sekrets einer kräftigen dehydratisierenden Aktivität ausgesetzt, die sich nach Auffassung von KAR et alii negativ auf die Nidation auswirkt.

Man hat vermutet, daß die IUDs den pH-Wert der Uterusflüssigkeit verändern könnten. Für die Funktion des Spermas und eine normale Entwicklung der Blastozysten ist es nämlich erforderlich, daß sich die Uterusflüssigkeit der Ratte im alkalischen Bereich bewegt. MARCUS (1964) erforschte die Wirkung eines IUDs auf den pH-Wert der Uterusflüssigkeit bei der Ratte und kam zu einem ähnlichen Ergebnis wie KAR, GOSWAMI, KAMBOJ und CHOWDHURY (1964): er fand keinen eindeutigen Unterschied zwischen den pH-Werten von behandeltem Uterushorn und Kontrollhorn.

Die schwangerschaftsverhütende Wirkung einer intrauterinen Seidenfadennaht bei Ratten mit einer künstlich geschaffenen Verbindung zwischen den zwei Uterushörnern wurde zum ersten Mal von BATTA und CHAUDHURY (1968 a) beschrieben. Sie schufen im Rattenuterus ähnliche anatomische Verhältnisse wie sie im Mäuseuterus von Natur aus bestehen, indem sie die beiden separaten Uterushörner operativ miteinander verbanden. Sie zeigten zunächst, daß das Trauma, das bei dem chirurgischen Eingriff zur Herstellung der Anastomose entstand, eine anschließende Implantation nach erfolgreichem fertilen Deckakt zuließ. Sie konnten daraufhin auch die Durchgängigkeit der Anastomose demonstrieren, und zwar dadurch, daß sie bei linksseitig ovariectomierten Ratten den Nachweis multipler Implantationsstätten sowohl im rechten als auch im linken Uterushorn erbrachten. In einer dritten Versuchsserie legten BATTA und CHAUDHURY oberhalb der Anastomose eine Seidenfadennaht ins Lumen des linken Uterushorns und stellten fest, daß die Nidation im Experimentalhorn und im kontralateralen Kontrollhorn verhindert wurde. Sie folgerten, daß die Gegenwart eines IUDs in einem Horn des Rattenuterus zur Bildung und Freisetzung einer phar-

makologisch aktiven Substanz führte, die durch die Anastomose zum Kontrollhorn - entsprechend der transuterinen Wanderung der Blastozysten bei einseitig ovariectomierten Ratten - hindurchgelangte und dort die Implantation unterdrückte. Außerdem zogen sie in Erwägung, daß diese toxische Substanz möglicherweise als ein Resultat von entzündlichen Veränderungen im Uterus gebildet werden und für die erhöhte Aktivität des Myometriums verantwortlich sein könnte. Unveröffentlichten Beobachtungen zufolge könnte es sich bei dieser Substanz um einen sehr potenten muskelkontrahierenden Stoff handeln.

Mit derselben Problematik befaßten sich auch andere wissenschaftliche Arbeitsgruppen. WOOD und KIRBY (1968); DE BOER, ANDERSON, MELAMPY (1970) und MARSTON und KELLY (1969 b) kamen bei Untersuchungen über den Effekt einer uterinen Anastomose auf die Aktion eines IUDs bei Ratten zu ähnlichen Ergebnissen.

Zur Stützung der Hypothese, daß ein Fremdkörper im Rattenuterus eine toxische Substanz freisetzen könnte, die sich blastozystenfeindlich verhält und die Implantation verhindert, führten BATTA und CHAUDHURY (1968 b) weitere Experimente durch. Sie entnahmen den IUD-tragenden Uterushörnern von Spenderratten 0,05 ml intraluminale Flüssigkeit, die sie sofort in die unbehandelten Uterushörner von zuvor fertil gedeckten Empfängerratten injizierten. Es zeigte sich, daß die übertragene intraluminale Flüssigkeit des IUD-tragenden Uterushorns der Spenderratten bei den Empfängerratten einen deutlichen Antifertilitätseffekt induzierte, wenn das intrauterine Sekret am Tag 2 und am Tag 4 der "Schwangerschaft" injiziert wurde, aber nicht mehr am sechsten Tag.

Ein ähnlicher Sachverhalt wurde von PSYCHOYOS (1966) mitgeteilt. Er berichtete über ein Experiment, bei dem die Uterusflüssigkeit aus dem Horn eines Rattenuterus, das einen Fremdkörper enthielt, den Hemmeinfluß des Fremdkörpers selbst auf einen normalen Rattenuterus übertragen konnte (zit. n. CORFMAN und SEGAL 1968). Diese Beobachtung, daß intraluminale Sekret aus einem IUD-Horn bei lokaler Instillation die Dezidualisierungskapazität eines normalen Rattenuterus, der sich im Prädezidualisierungsstadium befindet, reduzieren kann, ist nach Auffassung von CORFMAN und SEGAL (1968) die wesentlichste Andeutung dafür, daß zwischen der blastotoxischen Wirkung des Fremdkörpers und seinem Hemmeinfluß auf die Fähigkeit des Rattenendometriums, auf ein Trauma hin eine deziduale Reaktion zu vollziehen, eine positive Beziehung besteht.

Es gibt Autoren, die nach der Einführung eines Fremdkörpers in den Rattenuterus keine Entzündungsreaktionen sahen bzw. nur wenig Leukozyten in IUD-tragenden Uteri entdeckten (KAR, KAMBOJ, GOSWAMI und CHOWDHURY 1965; DOYLE und MARGOLIS 1964; SUDHA, CHAKRAVARTY und CHAUDHURY 1967). Andere Wissenschaftlicher dagegen fanden unter verschiedenen experimentellen Bedingungen mehr oder weniger ausgedehnte polymorphkernige Leukozyteninfiltrationen in die Gewebe und ins Lumen des IUD-tragenden Rattenuterus (u. a. GREENWALD 1965; PARR, SCHAEGLER und HIRSCH 1967; CRAIG 1969; MARSTON und KELLY 1969 b) und sind überzeugt, daß die polymorphkernigen Leukozyten bei der Antifertilitätsaktion der IUDs bei Nagetieren eine dominierende Rolle spielen und außerdem für ihre Nebenwirkungen verantwortlich sind.

GREENWALD (1965) bewies, wie bereits erwähnt, daß ein vollständig intramural liegendes IUD bei der Ratte keine schwangerschaftsverhütende Wirkung besitzt. Für das Zustandekommen des Antifertilitätseffektes ist es unerlässlich, daß das IUD im Uteruskavum liegen und eine Leukozyteninfiltration in Uteruswand und Uteruslumen induzieren muß.

Aus den Untersuchungen von PARR, SCHAEGLER und HIRSCH (1967) geht hervor, daß eine intrauterine Seidennaht bei gewöhnlichen Ratten einen generalisierten Antifertilitätseffekt über die Gesamtlänge des behandelten Uterushorns bewirkte, während es sich bei keimfreien Ratten zeigte, daß die Antifertilitätswirkung nur um den Fremdkörper herum lokalisiert auftrat. PARR und Mitarbeiter führten diesen Unterschied auf die Leukozyteninfiltration zurück, die bei den normalen Ratten über die gesamte Länge des IUD-enhaltenden Uterushorns zu beobachten war, während sie bei den keimfreien Ratten auf die Gegend beschränkt blieb, die mit dem Fremdkörper in Kontakt stand. Wurde das IUD in den proximalen Abschnitt des Uterushorns gelegt, dann war der Antifertilitätseffekt darin oder distal davon zu verzeichnen. Befand sich das IUD im zervikalen Abschnitt des Uterushorns, dann wurde nur dieses Segment infertil und der proximale Abschnitt blieb weiterhin fertil. PARR et alii unterscheiden eine primäre, wahrscheinlich nichtbakterielle Entzündungsreaktion und Leukozytose, die spezifisch durch ein IUD hervorgerufen wird und die bei normalen und keimfreien Ratten auftritt, von einer sekundären, nichtspezifischen Reaktion, die für die Antifertilitätsaktivität unwesentlich ist.

Man hat Versuche unternommen, die Zellfaktoren, die für die lokalisierte Infertilität verantwortlich sind, zu isolieren und zu analysieren. PARR (1969 a) hat bei Experimenten

mit Leukozytenextrakten einen toxischen Effekt auf Rattenmorulae in vitro nachgewiesen. Dies ist jedoch nach ECKSTEIN's (1970) Meinung nicht spezifisch, da Extrakte nichtuteriner Zellen eine ähnliche Toxizität ausübten. Man hat auch eine positive Beziehung zwischen der Antifertilitätsaktivität der Entzündung und ihrer Fähigkeit, eine Luteolyse zu verursachen, angenommen (PARR 1969 b).

CORFMAN und SEGAL (1968), die den zahlreichen biochemischen Studien nicht allzuviel Bedeutung beimessen, da sie ihres Erachtens keine Erklärung für die Degeneration der Blastozysten liefern, halten die polymorphkernige Leukozyteninfiltration im Endometrium des IUD-tragenden Rattenuterus ebenfalls für sehr relevant. Sie stellen sich vor, daß dieses Phänomen eine Wirkung auf die biochemischen Eigenschaften des luminalen Inhalts haben könnte und damit auch auf die Fähigkeit der Blastozysten, darin zu überleben.

KAR, KAMBOJ, GOSWAMI und CHOWDHURY (1965) sahen nach chronischer Anwendung von IUDs bei 20 % der Ratten squamöse Metaplasien; CORFMAN und RICHART (1967) fanden Pyometra, Metaplasien und Epidermoidcarcinome bei Ratten nach der Langzeitanwendung von Plastik-IUDs und solchen aus rostfreiem Stahl; es wurde auch von vermehrter glandulär-zystischer Hyperplasie im Zusammenhang mit IUDs bei Ratten berichtet (CORFMAN und SEGAL 1968).

Die Möglichkeit, daß auch neurogene Faktoren im Aktionsmechanismus eines IUDs bei Ratten einbezogen sein könnten, erwog SEGAL (1965). Er erzielte im IUD-Horn von Ratteuteri normale Implantationen dadurch, daß er deren sympathische Nervenverbindungen durchtrennte.

Von NUTTING und CAMMARATA (1969) wurde die Antifertilitätsaktivität von Prostaglandinen bei Ratten nachgewiesen. EL SAHWI und MOYER (1970) halten es für denkbar, daß Prostaglandine potentiell im luteolytischen Effekt des IUDs eingeschlossen sein könnten. Anhand von theoretischen Überlegungen erörtert G. CHAUDHURI (1971) die mögliche Rolle von Prostaglandinen im Aktionsmechanismus der IUDs. ECKSTEIN (1970) fordert deshalb, daß die Prostaglandine auf der Suche nach Substanzen, die potentiell am modus operandi der IUDs beteiligt sein könnten, berücksichtigt werden sollten.

Es ist von verschiedenen Seiten darauf hingewiesen worden, daß der Zeitpunkt der IUD-Einlage in bezug auf den Östruszyklus der Ratte einen Einfluß auf die Antifertilitätsaktion

des IUDs hat (u. a. KAR und KAMBOJ 1964; WIEAND und OLEWINE 1967; CHANG, TATUM und KINCL 1970; WEYANT, WRENN und BITMAN 1970). Danach war die schwangerschaftsverhütende Wirkung der IUDs vollständig, wenn sie an den Tagen 2 und 3 nach dem Deckakt eingelegt wurden; eine geringere Wirksamkeit wurde verzeichnet, wenn sie an den Tagen 1 und 6 eingeführt wurden. Wurden die IUDs am achten oder siebzehnten Tag in den Rattenuterus eingesetzt, erwiesen sie sich fast immer als unwirksam. Nach der Entfernung des Fadens stellt sich bei der Ratte wieder eine normale Fertilität ein (KAR, KAMBOJ, GOSWAMI und CHOWDHURY 1965).

FRETTCHEN

Frettchen sind Tiere mit reflektorisch erfolgreicher Ovulation, die durch den Deckakt induziert wird. Das zeitliche Intervall zwischen Koitus und Ovulation dauert 24 bis 36 Stunden. Ähnlich wie bei der Maus vereinigen sich auch beim Frettchen die beiden Uterushörner oberhalb der Zervix und bilden einen kurzen Uteruskörper, der sich in den Zervikalkanal fortsetzt. Folglich konfluieren die beiden Uteruslichtungen und ein IUD, das in einem Horn eingesetzt wurde, induziert normalerweise eine bilaterale schwangerschaftsverhütenden Wirkung; das heißt, daß - bei einer gewissen Ähnlichkeit mit den von IUDs bei Kaninchen bewirkten Effekten - eine teilweise Hemmung der Implantation und der fetalen Entwicklung beim Frettchen auch im kontralateralen Horn vorkommt. Der Spermatransport und die Befruchtung werden durch das IUD nicht beeinflusst (MARSTON und KELLY 1969).

HAMSTER

Bei IUD-tragenden Hamsterweibchen verlaufen Zyklus, Ovulation, Spermatransport und Befruchtung normal. Die Blastozysten erreichen den Uterus zwar, werden jedoch im behandelten Horn nicht implantiert und gehen offenbar zugrunde. Das IUD wirkt bei dieser Tierart als Nidationshemmer ohne die deziduale Reaktion zu unterdrücken. Diese Untersuchungsergebnisse von ORSINI (1965) sprechen dafür, daß die Hemmung der Dezidualisierung des Endometriums nicht die Hauptursache für die schwangerschaftsverhütende Wirkung der IUDs sein könne.

MEERSCHWEINCHEN

Das Meerschweinchen ist ein Nagetier mit spontaner Ovulation. Sein Östruszyklus dauert zwanzig Tage. Im Vergleich zu anderen Säugetieren ist die Blühdauer des Gelbkörpers beim Meerschweinchen verlängert. Man könnte deshalb annehmen daß das Corpus luteum durch die Ereignisfolge, die durch IUDs in Gang gesetzt wird, besonders beeinflussbar ist (EL SAHWI und MOYER 1970). Tatsächlich üben intrauterine Fremdkörper bei diesem Nagetier eine ähnliche Hemmwirkung auf die Corpus luteum-Funktion aus, wie bei den Wiederkäuern Schaf und Hausrind (BLAND und DONOVAN 1966). Daß ein solcher Hemmeinfluß bei anderen Nagern nicht beobachtet wurde, führen auch CORFMAN und SEGAL (1968) auf die Tatsache zurück, daß die Östruszyklen bei Maus, Ratte und Hamster relativ kurz sind. Nach GINTHER, MAHAJAN und CASIDA (1966) sind die Corpora lutea des Eierstocks nur auf der Seite des Uterus beeinträchtigt, die das IUD enthält. Man vermutet aufgrund des unilateralen Effektes auch hier das Wirksamwerden eines uterinen luteolytischen Faktors, der lokal vermittelt wird. In diesem Zusammenhang werden die Aktion von Endometriumluteolysinen (ROWSON 1970; BLAND und DONOVAN 1966) und der Einfluß einer Uterus-"Distorsion" (BLAND und DONOVAN 1966) erörtert.

Die Zyklen sind beim Meerschweinchen mit IUD verkürzt (JANAKIRAMAN et alii 1970). Die Blastozysten erreichen zwar den Uterus, gehen jedoch dann zugrunde, ohne implantiert worden zu sein (WHO 1968). Die Nidation und die embryonale Entwicklung werden durch die intrauterine Seidennaht jedoch nicht vollständig verhindert (DEANESLY 1966).

KANINCHEN

Beim Kaninchen tritt die Ovulation reflektorisch ein und zwar wird sie durch die Kopulation induziert. Das Zeitintervall zwischen Koitus und Ovulation beträgt zehn Stunden, die Gravidität dauert zweiunddreißig Tage. Kaninchen besitzen zwei separate Uterushörner und die Effekte der IUDs kommen gewöhnlich in dem Horn zustande, in welches der intrauterine Fremdkörper eingelegt wurde.

Ähnlich wie bei Rindern und Schafen läßt sich auch beim Kaninchen neben lokalen Einwirkungen ein systemischer Effekt der IUDs feststellen. JANAKIRAMAN und CASIDA (1968) beobachteten, daß die Zeitspanne zwischen der Kopulation und der Ovulation beim IUD-tragenden Kaninchen um mehrere Stunden verlängert ist. Man vermutete als Ursache einer solchen verzögerten Ovulation eine zu späte oder verminderte Freisetzung von LH.

Durch direkte Messungen des LH-Gehaltes der Hypophyse konnten JANAKIRAMAN und CASIDA nachweisen, daß die LH-Aktivität elf Stunden nach dem Deckakt bei IUD-tragenden Kaninchen höher war als bei Kontrolltieren. CORFMAN und SEGAL (1968) halten es für wahrscheinlich, daß es sich hierbei um einen neurogenen Systemeffekt handelt. durch den das IUD den Hypothalamus-Hypophysen-Komplex beeinflusst. Sie weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, daß Kaninchen reflektorisch ovulieren und eine solche Ovulationsverzögerung bei spontan ovulierenden Tieren mit IUD nicht in Erscheinung treten würde.

BHALLA und CASIDA (1970) fanden, daß die Störung bei der LH-Freisetzung weniger ausgeprägt war, wenn die IUDs über längere Zeiträume in situ lagen. Sie halten eine Adaptation an die Gegenwart der IUDs für wahrscheinlich.

Die Ovulationsrate und die luteale Funktion sind beim IUD-tragenden Kaninchen unbeeinträchtigt. ECKSTEIN (1970) hält die biologische Bedeutung der IUD-Aktion auf die Hypophyse deshalb für unklar.

Im allgemeinen werden im Kaninchenuterus die Spermatozoen aktiviert. Unter dem Einfluß von Progesteron wird die Fähigkeit des Kaninchenuterus zur Kapazitierung der Spermatozoen jedoch stark eingeschränkt oder sogar völlig aufgehoben (TAUSK 1970). SOUPART und ORGEBIN-CRIST (1966) beschreiben eine Beeinträchtigung der Fähigkeit des Kaninchenuterus zur Spermatozoenkapazitation, wenn die Uterushörner bei dieser Spezies nach Unterbindung beider Enden von ihrer eigenen Flüssigkeit gedehnt werden. Aufgrund dieser Tatsache sind HUSSEIN und LEDGER (1969 a) der Meinung, daß IUDs dieselbe Wirkung haben könnten.

WÜRMEILING, SCHNETTER und KIRSCH (1968) untersuchten u. a. die Spermawanderung in den Uteri und Tuben IUD-tragender Kaninchen histologisch und zytologisch. Sie beobachteten eine signifikante Verminderung der Spermaaszensionsgeschwindigkeit bei den behandelten Tieren im Vergleich mit der Kontrollgruppe und deuteten den Unterschied nicht als einfachen lokal-mechanischen sondern vielmehr als überörtlichen Effekt des IUDs. Als mögliche Folge dieser verminderten Spermaaszensionsgeschwindigkeit wird eine im engeren Sinne kontrazeptive Wirkung in Erwägung gezogen.

Nach KAR (1967) verläuft der Spermatransport normal, nach CORFMAN und SEGAL (1968) gehen auch Befruchtung und Eitransport durch die Tuben normal vor sich. Auch ISHIHAMA

und MIYAI (1969) fanden bei Kaninchen mit intrauterinen Fäden eine normale Rate hinsichtlich der Eipassage in den Eileitern. Allerdings geht aus einer Publikation hervor, daß ein intratubaler Faden den Eitransport durch die Tube beim Kaninchen beschleunigen kann (CHANG zit. n. CORFMAN und SEGAL 1968; KAR UND KAMBOJ 1966).

HUSSEIN und LEDGER (1969 a), die sich mit dem pränidativen Effekt eines IUDs beim Kaninchen befaßten, postulieren, daß das IUD bei dieser Tierart die fertilisierbare Lebensdauer des Eies verkürzen könne. In einer weiteren Veröffentlichung, die sich mit der Relation zwischen IUDs und Veränderungen der histochemischen Vorgänge im Kanincheneileiter auseinandersetzt, kommen HUSSEIN und LEDGER (1969 b) zu der Auffassung, daß ein IUD die Fähigkeit der Tubenepithelzellen unterdrückt, für eine ausreichende Sekretion zu sorgen, die zur Reifung des befruchteten Eies erforderlich ist.

Nach KAR, KAMBOJ, CHOWDHURY und CHOWDHURY (1965) weist das Flüssigkeitsmilieu des Eileiters bei Kaninchen keine bemerkenswerte biochemische Veränderung in der Gegenwart eines IUDs auf. Allerdings konnten DUKELOW, PERRY, CHERWOFF und WILLIAMS (1966), die biochemische Untersuchungen der Tuben- und Uterusflüssigkeit bei IUD-tragenden Kaninchen vornahmen, ein Anwachsen der proteolytischen Aktivität und Veränderungen in dem Kohlenhydrat-Sialsäure-Bestandteilen der Flüssigkeiten in Tube und Uterus, und zwar zur Zeit der embryonalen Mortalität beobachten.

Wenn die Blastozysten das IUD-enthaltende Uterushorn des Kaninchen erreicht haben, werden sie nicht sofort getötet oder ausgestoßen wie z.B. bei der Ratte und der Maus. Sondern ein relativ hoher Prozentsatz wird sogar in der Nähe der IUDs implantiert. Embryos, die nicht unmittelbar am IUD anliegen, werden termingerecht geboren. Die Embryonen in unmittelbarer Nachbarschaft des IUDs hingegen sind später nicht mehr lebensfähig und gehen ungefähr am 7. Tag zugrunde (CORFMAN und SEGAL 1968). Dieser Antifertilitätseffekt, der im Unterschied zu dem bei Ratten und Mäusen beobachteten IUD-Wirkung weniger vollständig dafür aber umso veränderlicher ist, scheint während der gesamten Trächtigkeit ausgeübt zu werden (ECKSTEIN 1970).

Nach KAR (1967) reicht die Zeitspanne, in der das Absterben implantierter Früchte in den Uterushörnern IUD-tragender Kaninchen registriert wurde, vom 10. bis zum 27. Tag der Schwangerschaft.

WÜRMELING, SCHNETTER und KIRSCH (1968), die u. a. 16 Kaninchen mit einseitigem Pessar zwischen dem zwölften und dem einundzwanzigsten Tag nach dem Decken zur Kontrolle der Implantationsraten untersuchten, fanden, daß die Zahl der Implantationen durch eine überörtliche Wirkung auf der unbehandelten Seite, und zusätzlich durch eine örtliche Wirkung auf der Pessar-Seite vermindert war. Sie erwägen die Implikation einer nidationshemmenden und, durch Verminderung der Spermaaszensionsgeschwindigkeit - wie bereits oben erwähnt -, kontrazeptive Komponente. WÜRMELING et alii konnten auch ein Absterben zahlreicher implantierter Früchte verzeichnen, im unmittelbaren Pessarbereich fast ständig, und sind der Ansicht, daß diese abortive Wirkung nicht auf eine Endometritis sondern auf eine mechanische Einwirkung zurückzuführen sei.

Nach MARSTON und CHANG (1969) ist die Verlustquote der Blastozysten unmittelbar vor und während des Einnistungsstadiums am größten und man kann sie durch die Entfernung des IUDs bis zu sechseinhalb Tagen bzw. 156 Stunden nach dem Deckakt verhindern resp. entscheidend reduzieren. In diesem Zusammenhang sei darauf verwiesen, daß die Zeitspanne, die beim Kaninchen nach der Kopulation bis zur Ausbildung der nidationsreifen Blastozyste vergeht, wie bei vielen anderen Säuger-Spezies einschließlich dem Menschen, etwa sieben Tage beträgt (ZIMMER 1968).

ECKSTEIN (1970) nimmt an, daß die eingeschränkte Wirksamkeit der IUDs bei Kaninchen, im Unterschied zur vollständigen schwangerschaftsverhütenden Wirkung eines IUDs über die Gesamtlänge des Uterushorns bei der normalen Ratte, dadurch zustande kommt, daß die IUD-Nähte zwischen den Plazenta-Endometriums-Falten liegen.

LEDGER, VIRKAR und IRVIN (1966), die bei 35 Kaninchen ein oder beide Uterushörner mit IUDs von verschiedener Größe versahen und anschließend die Implantationsrate ermittelten, konnten folgende Korrelation zwischen IUD-Größe und Nidationsumfang demonstrieren: füllte das IUD das Uterushorn in seiner ganzen Länge aus, kam es zu keiner Nidation; war das Plastik-IUD aber kürzer, fand eine Einnistung von Blastozysten in den unbedeckten Segmenten des Endometriums statt und zwar häufiger am cranialen als am distalen Anteil. LEDGER et alii nehmen an, daß das IUD einen lokalen Reiz auf den Uterus ausübt oder daß es den Eitransport verändert.

Nach Auffassung von EL SAHWI und MOYER (1970) weist die Reaktion der Gewebe auf einen Fremdkörperreiz hin zwischen den verschiedenen Säugerspezies beträchtliche Unterschiede auf. So halten sie das Ausmaß der Gewebs-Reaktion gegenüber dem Fremdkörper im Kaninchenuterus für geringer als das bei der Ratte und sehen dies als eine teilweise Erklärung dafür an, daß ein kleineres IUD normalerweise einen unvollständigen Antifertilitätseffekt in dem gleichseitigen Horn beim Kaninchen - im Gegensatz zu dem bei der Ratte - hat.

Während Mäuse und Ratten auf die Insertion von IUDs trotz Wahrung strenger aseptischer Kautelen häufig mit einer Uterusinfektion reagieren, sind Kaninchen nicht empfänglich hierfür.

KAR und KAMBOJ (1965) konnten keine signifikanten IUD-induzierten Veränderungen in der Histologie des Kaninchenuterus finden. Es zeigte sich auch keine Beeinträchtigung der alkalischen Phosphatase und der Glykogenspiegel.

EL SAHWI und MOYER (1971) nahmen an, daß eine direkte Beziehung zwischen der Antifertilitätswirkung des IUDs und einer vergrößerten Menge von neutrophilen Leukozyten im Uterus besteht. So teilen sie mit, daß die Beeinträchtigung der Gravidität beim Kaninchen mit Silikon-IUD "einer Dosis-Reaktions-Kurve folgt, die in einer direkten Relation zu der Anzahl von Neutrophilen im Uteruslumen steht."

Während beim Kaninchen kein bedeutsamer Effekt eines IUDs auf die Uterusmotilität in vivo beobachtet wurde (KAR 1967), berichten andere Autoren (CSAPO, ERDOS, DE MATTOS, GRAMSS und MOSCOWITZ 1965; LEDGER und BICKLEY 1966), daß die Gegenwart eines IUDs im Uteruskavum eine Hypertrophie des Myometriums bei dieser Tierart verursachte. Diese uterotrope Wirkung ist nicht unbedingt mit einer Aktion auf die Uterusaktivität verbunden.

ECKSTEIN (1970) hypothesiert, daß IUDs im Kaninchenuterus eine feindselige Umgebung schaffen. Er glaubt, daß ihre physikalische Gegenwart die sehr komplizierte "Oberflächen-zu-Oberflächen-Beziehungen" zwischen dem Trophoblasten einerseits und dem Endometrium andererseits aus dem Gleichgewicht bringt und so ihre Stoffwechselbeziehungen untereinander stört.

SCHAF

HAWK (1965, 1967, 1969) zeigte anhand quantitativer Sperma-Studien an Mutterschafen mit IUDs, daß die Anzahl von Spermien im Uteruskavum und im Eileiterkavum vermindert war. Er beobachtete (1965), daß die Eizellen von normal gedeckten Versuchstieren, die 75 Stunden nach Beginn des Östrus geschlachtet wurden, alle ungeteilt waren, während die der Kontrollgruppe durchschnittlich 8 Blastozysten aufwiesen. Die Zona pellucida enthielt bei der Kontrollgruppe 10 bis über 40 Spermien, die der Versuchstiere hingegen zeigte in keinem Fall Spermien. Vier bis vierundzwanzig Stunden nach dem Deckakt waren im Uterus und in der Tube der Kontrolltiere Spermien vorhanden, während in den Uterushörnern der behandelten Tiere Spermien nur in wesentlich geringerer Zahl gefunden wurden. Die Spermiedurchdringung des zervikalen Schleimes zeigte bei IUD-tragenden und unbehandelten Mutterschafen keinen signifikanten Unterschied. HAWK folgert, daß IUDs beim Schaf auch bei unilateraler Insertion den Spermatransport und damit die Befruchtung bilateral hemmen (es besteht also ein Unterschied zum rein lokalen Effekt bei der Kuh).

Ein hoher Prozentsatz der Spermien, die in die IUD-enhaltenden Uterushörner von Schafen direkt injiziert wurden, wurde in dekapitiertem Zustand wiederentdeckt. Man vermutet deshalb, daß ein kräftiger spermizider Faktor im Aktionsmodus der IUDs impliziert sein könnte.

Die Tatsache, daß eine Befruchtung der Eier ausbleibt, möchte HAWK nicht auf eine etwaige Minderwertigkeit der Eier selbst, das heißt, auf eine durch die IUDs bewirkte Minderung der Fertilisierbarkeit des Eies zurückführen. Ova, die bei IUD-tragenden Schafen gefunden wurden, können in die Uteri unbehandelter Mutterschafe, die somit als Wirt fungieren, übertragen werden. Nach dem Deckakt beim Wirt werden diese Eier befruchtet und entwickeln sich dort zu Blastozysten.

Histologische Studien am Mutterschaf zeigen, daß IUDs Entzündungen, Leukozyteninfiltrationen und Hyperämie des Endometriums verursachen (HAWK 1967, 1969). COOPER und HAWK (1970) haben nachgewiesen, daß IUDs beim Mutterschaf die akute Entzündungsreaktion des Uterus auf die Gegenwart von Fremdkörpern wie Samen oder Bakterien intensivieren. In einer weiteren Studie demonstrierten COOPER und HAWK (1970) eine Erhöhung

der vaskulären Permeabilität in dem Bereich des Endometriums, der in unmittelbaren Kontakt mit dem IUD stand während des Östrus und der lutealen Phase des Zyklus und bei ovariectomierten Schafen. Sie vermuten, daß die Stimulierung der vaskulären Funktion des Endometriums bei einem IUD in situ ein integrierender Bestandteil des modus operandi dieser intrauterinen Fremdkörper sei. Diese Veränderung der vaskulären Funktion könnte vielleicht auch auf das Corpus luteum einwirken.

Ähnlich wie bei Kühen induzieren IUDs auch im Endometrium des Schafes lokalisierte Anhäufungen von Mucopolysacchariden (COOPER und HAWK 1968). Angeblich ist diese Erscheinung eine Folge der Entzündung; sie könnte jedoch ebenfalls mit dem luteolytischen Effekt, der durch die IUDs - unter anderem auch beim Schaf - hervorgerufen wird, zusammenhängen.

Die Beobachtung, daß befruchtete Eier in der Gegenwart von IUDs beschleunigt aus dem Uteruskavum verschwinden, hat zu der Überlegung geführt, daß das IUD möglicherweise eine vergrößerte Motilität des Myometriums induzieren könne, demzufolge es zu einer vorzeitigen Ausstoßung der Eier komme. BRINSFIELD und HAWK (1968) konnten beim Schaf zwar nachweisen, daß ein IUD in situ die Amplitude der Kontraktionen erhöht, sie fanden jedoch keine Veränderung der Frequenz. In anderen Untersuchungen über die Motilität des Uterus beim Schaf (BRINSFIELD und HAWK 1969; L.I. MANN 1969) stellte sich heraus, daß die Ausbreitungswellen der Kontraktionen bei Versuchstieren und Kontrolltieren hinsichtlich ihrer Richtung differierten. Bei den IUD-tragenden Schafen verliefen mehr Kontraktionen vom Fundus zur Zervix; bei den Kontrollgruppen hingegen breiteten sich die Kontraktionen häufiger aufwärts zu den Eileitern hin aus.

Es scheint so, daß das IUD die Ovulation und den Eitransport durch die Tube nicht beeinflußt (HAWK 1965). Nach GINTHER, POPE und CASIDA (1965) und STORMSHAK und HAWK (1966) beeinträchtigt ein IUD in einem Uterushorn des Schafes die Größe des Corpus luteum in dem Ovar auf derselben Seite. Entwickelt sich nämlich ein Corpus luteum auf derselben Seite, auf der das IUD eingelegt ist, so ist der Gelbkörper kleiner als es der Norm entsprechen würde. Angeblich wird diese Hemmwirkung durch die Applikation von HCG wieder ausgeschaltet. Falls sich das Corpus luteum jedoch kontralateral zum behandelten Uterushorn entwickelt, erweist es sich als normal groß. Da dieser Effekt unilate-

ral in Erscheinung tritt, nimmt man an, daß er nicht systemisch sondern lokal durch die Uterus-Ovar-Achse zustande kommt.

Man diskutiert humorale oder neurale Faktoren. Wahrscheinlich induziert das IUD eine erhöhte Produktion einer uterinen luteolytischen Substanz, das Luteolysin (ROWSON 1970), die lokal vermittelt wird und das angrenzende Ovar erreicht.

KAR (1967) erwägt die Möglichkeit des Einschlusses neurogener Faktoren im Wirkungsmechanismus der IUDs beim Schaf. Er stützt sich dabei auf Untersuchungen von MOORE die von WISHIK (1965) veröffentlicht wurden. Ein ballonähnliches, aufgeblasenes Objekt, das etwa die Größe eines Embryos hatte, wurde in ein Uterushorn eingelegt. Die Folge davon war, daß das kontralaterale Horn nicht trächtig wurde. Das Uterushorn mit dem Ballon in situ wurde daraufhin reseziert, indem man beide Enden durchtrennte und sämtliche Nervenverbindungen eliminierte, und anschließend wieder eingenäht, ohne jedoch die Nervenversorgung wiederherzustellen. Nun wurde das kontralaterale Horn nach dem Deckakt trächtig. KAR verweist im Zusammenhang damit auf Experimente von TOTH, MC EWEN und SHABANAH (1964), die nach Parasympathektomie im Becken von Hunden eine Dominanz des Sympathikus mit Vasokonstriktion provozierten. Die darauffolgende Hypoxie im Uterus wirkte sich auf die Implantate sehr negativ aus. In Analogie hierzu postuliert KAR, daß ein IUD ein ähnliches Übergewicht des Sympathikus induzieren und somit die optimale Hämodynamik im Endometrium, die für den Implantationsprozeß so bedeutungsvoll sei, stören könne. BLAND und DONOVAN (1966) vertreten demgegenüber eine andere Ansicht. Sie meinen, daß die Enervierung eines Uterussegments, so wie sie MOORE bei Schafen ausführte, zur Unterbrechung der Blutversorgung führen und damit zwangsläufig die normalen Aktivitäten des Endometriums stören müsse.

Nach HAWK (1965) dauerte der Zyklus bei IUD-tragenden Schafen meistens nur 5-12 Tage, bei den Kontrolltieren hingegen 16-17 Tage.

GINTHER, HAWK und CASIDA (1966) haben bewiesen, daß IUDs die Gonadotropin-Aktivität der Hypophyse beeinflussen. Direkte Messungen des LH-Gehalts von Hypophysen sind bei gedeckten IUD-tragenden Mutterschafen, die am ersten und am vierten Tag nach dem Deckakt geschlachtet wurden, vorgenommen worden. In jedem Fall wurde ein LH-Überschuß in der Hypophyse nachgewiesen (WHO 1968). Die Tatsache, daß der LH-Gehalt der

Hypophyse während der Ovulation bei Mutterschafen mit IUDs höher als bei Kontrolltieren ist, legt den Gedanken nahe, daß IUDs bei Schafen - ähnlich wie bei Kaninchen - systemisch wirken könnten. CORFMAN und SEGAL (1968) vermuten deshalb einen neurogenen Effekt, der die LH-Freisetzung teilweise verhindert. ECKSTEIN (1970) hält es für unwahrscheinlich, daß der Einfluß der IUDs auf den Gelbkörper - wie auch andere Antifertilitätswirkungen der intrauterinen Fremdkörper - notwendigerweise die Hypophyse mit einbeziehen muß.

ZIEGE

Bei der Ziege wurden von JANAKIRAMAN, SHUKLA und GADGIL (1966) ziemlich ähnliche histologische Effekte, wie sie beim Schaf beschrieben worden sind, mitgeteilt (CORFMAN und SEGAL 1968).

Nach GADGIL, COLLINS und BUCH (1968) führt die Gegenwart eines IUDs in einem Uterushorn bei Ziegen zur Hemmung der Gelbkörperentwicklung und der Implantation auf beiden Seiten. Außerdem verursachen IUDs bei dieser Spezies kürzere Zyklen. Es ergab sich kein Hinweis für die bevorzugte Einwirkung eines IUDs auf die Blühdauer und das Gewicht des kollateralen Gelbkörpers im Vergleich mit einem kontralateralen. Dieser bilaterale Effekt steht im Gegensatz zur Aktion des IUDs auf das Corpus luteum bei Schaf, Rind und Meerschweinchen, bei denen das IUD seine Hemmwirkung nur lokal auf den gleichseitigen, angrenzenden Gelbkörper ausübt und läßt an einen systemisch vermittelten Effekt des IUDs bei der Ziege denken, der via Hypophysen-Ovar-Achse zustande kommen könnte (EL SAHWI und MOYER 1970).

SCHWEIN

Aus Untersuchungen von GERRITS und HAWK (1966) und RATHMACHER, ANDERSON, KAWATA und MELAMPY (1967) an Schweinen, denen IUDs eingelegt wurden, geht hervor, daß die Ovulation und die Befruchtung normal verlaufen und daß auch die Zykluslänge nicht verändert wird. Die Insertion eines IUDs in einem Uterushorn führt bei dieser Spezies jedoch - im Gegensatz zu Schafen und Rindern - zur Hemmung der Entwicklung von Gelbkörpern und Implantationen auf beiden Seiten; und zwar scheint das Gewicht des Corpus luteum reduziert zu sein. Hingegen gibt es keine Anzeichen dafür, daß der Progesterongehalt des Corpus luteum beim IUD-tragenden Schwein beeinflußt wird (GERRITS, HAWK

und STORMSHAK 1968).

ROWSON (1970) teilt mit, daß sich nach Isolierung eines Uterushornes beim Schwein - (das andere Horn wurde gravid) - der luteolytische Effekt des nichtgraviden Horns nicht nur in einer Corpus luteum-Regression des angrenzenden Ovars bemerkbar machte, sondern ebenfalls eine Gelbkörperrückbildung auf der Seite des graviden Uterushorns verursachte, die einen Abbruch der Schwangerschaft zur Folge hatte. Ob jedoch die erhöhte pränatale Mortalität, die in Gegenwart von IUDs bei Schweinen beobachtet wurde, - und die, ähnlich wie beim Kaninchen, der Haupteffekt der IUDs auf die Fertilität zu sein scheint -, durch eine Wirkung auf die luteale Funktion bedingt ist, oder ob sie auf einem anderen Wege zustandekommt, ist bis jetzt noch nicht bekannt.

RIND

Die Kuh war das erste Haustier, bei dem die Fertilität erfolgreich unter Anwendung von IUDs eingeschränkt wurde (ROY und ROWSON 1955). YAMAUCHI und NAKAHARA (1958) beschrieben verkürzte Östruszyklen bei der Kuh. Jedoch ergeben sich nur dann verkürzte Östruszyklen und Infertilität, wenn das aktive Corpus luteum und das IUD auf derselben Seite liegen. Befinden sich Gelbkörper und IUD hingegen auf den einander gegenüberliegenden Seiten, dann tritt eine Schwangerschaft ein (HAWK, CONLEY und BRINSFIELD 1968). Während CORFMAN und SEGAL (1968) die Ovulation und den Eitransport bei Rindern mit IUDs als normal bezeichnen, stellten HAWK, CONLEY, BRINSFIELD und RIGHTER (1964) fest, daß bei vier von achtzehn behandelten Holstein-Färsen keine Ovulation stattgefunden hatte.

BHALLA, MEMON, WOODY und CASIDA (1969) untersuchten die Effekte von IUDs auf die hypophysären Gonadotropine bei Holstein-Färsen 26 Stunden nach Auftreten des Östrus. Die Verzögerung des Ovulationszeitpunktes war nicht sehr signifikant. Die relativen FSH- und LH-Aktivitäten wichen in den behandelten Gruppen nicht von der Norm ab, aber die Gewichte der HVL waren bei den Färsen mit IUD signifikant größer als bei den Kontrolltieren.

Die Lebensspanne des Corpus luteum ist beim IUD-tragenden Rind verkürzt. Die Hemmung des Gelbkörpers kommt jedoch nur dann zustande, wenn sich Corpus luteum und IUD auf derselben Seite befinden (HAWK, CONLEY, BRINSFIELD und RIGHTER 1964; GINTHER,

WOODY, JANAKIRAMAN und CASIDA 1966). Dieser unilaterale Effekt wird auf eine erhöhte Produktion oder Freisetzung eines uterinen luteolytischen Faktors durch das IUD, der vom behandelten Uterushorn auf das angrenzende Ovar übermittelt wird, zurückgeführt (ROWSON 1970).

COOPER und HAWK (1968) haben festgestellt, daß IUDs beim Rind eine lokalisierte Anhaftung von Erythrozyten und Leukozyten an der Zervix und unmittelbaren Kontakt zum intrauterinen Fremdkörper hat, verursachen. Die biologische Bedeutung dieser Veränderungen, die beim Rind anders als beim Schaf in Erscheinung treten, ist ungeklärt. Sie könnten die Folge einer Entzündung sein (CORFMAN und SEGAL 1968); sie könnten aber auch mit dem luteolytischen Effekt zusammenhängen, der durch die IUDs induziert wird (HAWK 1969).

Die bei Rindern durch IUDs verursachten Veränderungen der Endometrium-Histologie, hervorgerufen durch die Entfernung des IUDs, werden bei etlichen von einer Leukozyteninfiltration (HAWK, CONLEY, BRINSFIELD und CASIDA 1966; HAWK, CONLEY, BRINSFIELD und RIGHTER 1964).

Im Gegensatz zu Ratten weisen Rinder keine Veränderung der normalen Anzahl von Mastzellen im Endometrium, das mit dem IUD Kontakt hat, auf (HAWK, CONLEY und BRINSFIELD 1968).

Bei der künstlichen Insemination der Kuh verhindert ein IUD offenbar die Befruchtung der Eier (HAWK, CONLEY und BRINSFIELD 1968), wahrscheinlich durch Ausbleiben des spermatransportes und wegen der reduzierten Menge von Sperma, das durch diese Methode übertragen wird. Nach einem natürlichen Deckakt konnten befruchtete Eier bei IUD-tragenden Rindern in den Tuben gefunden werden, aber die Implantation scheint beeinträchtigt zu werden. Bei der Kopulation wird erstens eine größere Spermamenge deponiert und zweitens könnte der Transport des Spermas zur Tube durch die Freisetzung von Oxytocin stimuliert werden.

Nach natürlicher Paarung gehen die befruchteten Eier bei IUD-tragenden Rindern zugrunde. Außerdem induzieren IUDs bei dieser Spezies ein Absterben der Embryonen nach der Nidation. Wie diese Effekte zustandekommen, ist noch ungeklärt. Da der Einnistungsprozeß bei Wiederkäuern relativ spät und stufenweise vor sich geht, ist es schwierig, ihn zu analysieren (ECKSTEIN 1970).

WASSERBÜFFEL

BUCH, SHUKLA und HAWK berichteten 1964 über Versuche mit IUDs beim Indischen Wasserbüffel. Sie stellten fest, daß die Gegenwart von IUDs bei dieser Spezies zu einer vollständigen Ovulationshemmung in beiden Ovarien führte. Sie konnten außerdem auch in späteren Experimenten (BUCH und SHUKLA 1966) an der Kankrej-Kuh und dem Surti-Büffel, denen sie IUDs eingelegt hatten, kürzere Östruszyklen beobachten, die sich jedoch nicht signifikant von jenen bei unbehandelten Kontrolltieren unterschieden. Eine statistische Auswertung erfolgte nicht. Ihre Theorie, daß IUDs auf die LH-Aktivität der Hypophyse störend einwirken könnten, wurde von ihnen nicht experimentell belegt.

JANAKIRAMAN, WOODY, AGARWAL, BHALLA, SHUKLA, GADGIL, BUCH und CASIDA setzten die Untersuchungen 1970 an Wasserbüffel-Färsen der Surti-Rasse mit dem Ziel fort, die Kenntnisse über den Einfluß der IUDs auf die Ovulation, die Länge des Östruszyklus und die Gonadotropin-Aktivität der Hypophyse zu erweitern und damit die wichtige Frage zu klären, ob ein IUD direkt auf das Ovar einwirkt, welches zu dem Uterushorn gehört, das das IUD enthält (lokaler Effekt) oder ob der intrauterine Fremdkörper auf das gegenüberliegende Ovar einwirkt (kontralateraler Effekt) und ob die IUD-Wirkung möglicherweise auf dem Wege über die Hypophyse vermittelt wird (systemischer Effekt).

36 Färsen wurden in vier gleiche Gruppen unterteilt. Bei der ersten Gruppe (Kontrolltiere) wurden Scheinoperationen durchgeführt und es zeigte sich, daß der chirurgische Eingriff selbst keine Wirkung auf die Dauer des Östruszyklus hatte. Die zweite, dritte und vierte Gruppe wurden 72 Stunden nach dem Auftreten der Brunst mit Plastik-IUDs im cranialen Bereich des Uterus ausgestattet und zwar entweder bilateral, oder auf derselben Seite, auf der zwar die Ovulation erfolgt war oder kontralateral zur Ovulation. Die durchschnittliche Östruszykluslänge der behandelten Tiere sank auf fast die Hälfte der mittleren Östruszyklusdauer der Kontrolltiere herab. Die drei Gruppen zeigten jedoch untereinander keine Unterschiede.

Nach Einsetzen der Brunst in den Zyklen nach der IUD-Insertion wurden die Färsen zur genau ermittelten durchschnittlichen Ovulationszeit geschlachtet. Zu diesem Zeitpunkt war bei 81,5 % der behandelten Tiere keine Ovulation aufgetreten, während acht der neun Kontrolltiere ovuliert hatten. Die Differenz zu der hundertprozentigen Ovulationshemmung, die BUCH et al. 1964 beobachten konnten, wird von JANAKIRAMAN mit der ausgedehnten

Größe des IUD-Exemplars, das von ihm benutzt wurde, begründet. Die anderen ovarialen Charakteristika zeigten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der vier Gruppen.

Obwohl JANAKIRAMAN et al. die Gonadotropin-Aktivitäten bei den behandelten Färsen in höheren Werten erwartet hatten, da die meisten von ihnen größere Follikel entwickelten aber nicht ovulierten, zeigte sich, daß die LH- und FSH-Aktivitäten sich bei den behandelten Gruppen mehr oder weniger auf derselben Höhe wie bei den Kontrolltieren bewegten. JANAKIRAMAN und Mitarbeiter schließen daraus, daß eher die Synthese als die Freisetzung von Gonadotropin beeinflusst worden sein könnte.

Als sicher betrachten es die Autoren aufgrund ihrer Experimente, daß ein IUD in einem Uterushorn des Wasserbüffels auch das kontralaterale Ovar dazu veranlaßt, kürzer Zyklen zu induzieren. Sie postulieren, daß dieser kontralaterale Effekt systemisch zustande kommt und zwar auf dem Wege über die Hypophyse oder via Hypothalamus. Sie erwägen jedoch auch die Übermittlung eines unbekannten uterinen Faktors vom IUD-tragenden Horn zum IUD-freien Horn des Uterus, der einen kontralateralen Effekt hervorrufen könnte.

AFFE

Beobachtungen über den modus operandi der IUDs an subhumanen Laboratoriums-Primaten sind von besonderem Interesse, da die Reaktionen des Rhesusaffen im allgemeinen denen des Menschen recht ähnlich sind (KEPP 1968) und weil bei der Frau nur relativ einfache Untersuchungen durchführbar sind, wie zum Beispiel Biopsien und Durchspülungen von Tuben und Uterus während geplanter Laparotomien.

TIETZE (1962) und MARGULIES (1962) haben die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß ein IUD den Reproduktionsvorgang auf Tubenebene z. B. durch beschleunigten Eitransport in den Uterus beeinflussen könnte; und zwar wies TIETZE (1966) aufgrund von statistischen Unterlagen darauf hin, daß bei IUD-tragenden Frauen weniger Tubargraviditäten auftraten, als ein Zehntel der Menge, die man erwarten würde, wenn die IUDs nur durch Verhinderung der Implantation wirkten.

MASTROIANNI und sein Arbeitskreis versuchten die Frage zu klären, welchen Einfluß ein IUD auf den Eitransport in der Tube und die Spermienverbreitung beim Rhesusaffen

hat (MASTROIANNI und HONGSANAND 1965; MASTROIANNI und ROSSEAU 1965). Fertilen Macaca mulatta Weibchen wurden Margulies-Spiralen vaginal ins Uteruskavum eingelegt. Dann wurde eine Superovulation induziert, indem man den Versuchsäffinnen und den Kontrolltieren vom fünften Zyklustag ab sechs Tage lang täglich HMG und anschließend drei Tage lang HCG i. m. applizierte. Während der letzten drei Tage der Gonadotropinbehandlung wurde einmal täglich eine künstliche Insemination bei beiden Gruppen durchgeführt. Ungefähr vierundzwanzig Stunden nach der letzten ovulationsauslösenden Injektion fand eine Laparotomie statt, bei der man die Ovarien nach frischen Corpora lutea absuchte und die Tuben mit warmer Krebs-Ringer-Phosphat-Lösung durchspülte. Die Spülflüssigkeit fing man bei den Fimbrien mittels Plastikbehältern auf und begutachtete sie anschließend mikroskopisch auf die Gegenwart von Eiern und Spermatozoen.

Dieses Verfahren wandte man auch bei einer zweiten Gruppe IUD-tragender Rhesusaffen an, bei denen eine Tube in der Nähe ihrer Einmündungsstelle in den Uterus unterbunden wurde. Bei weiteren Versuchstieren mit IUD versuchte man, nach Durchspülen der Eileiter, Eier aus dem Uterus zu gewinnen, indem man ihn retrograd ausspülte und die Spülflüssigkeit in einem Behälter an der Zervix sammelte. MASTROIANNI setzte voraus, daß die Ovulation binnen achtzehn bis zwanzig Stunden nach der letzten ovulationsauslösenden Injektion erfolgte, so daß die Laparotomien bei allen seinen Experimenten mit großer Wahrscheinlichkeit fünf Stunden nach der Ovulation durchgeführt wurden und die ermittelten Resultate sich auf diesen Zeitpunkt bezogen. Während sich bei den Kontroll-Affen eine Ei-Auffangsrate - sie drückt das zahlenmäßige Verhältnis von frischen Ovulationspunkten zu entdeckten Eiern aus - von 52,4 % ergab, wurde bei den IUD-tragenden Affenweibchen mit intakten Tuben nicht ein einziges Ei aufgefunden, obwohl die Anzahl der frischen Ovulationspunkte keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe aufwies. Die deshalb zunächst erwogene Behinderung des Ei-Auffangsmechanismus der Tube konnte jedoch durch die folgende Versuchsreihe ausgeschlossen werden. Bei der zweiten Gruppe IUD-tragender Affen resultierte eine Ei-Auffangrate von 42 % im unterbundenen Eileiter im Gegensatz zu 0 % auf der nicht unterbundenen Seite. In der dritten Versuchsreihe schließlich fand man zwar wieder keine Eier in den Tuben der IUD-tragenden Affen, aber es konnten unbefruchtete Eier bei retrograden Uterusspülungen in bereits leicht degeneriertem Zustand aus dem Uterus gewonnen werden. Die Spermawanderung blieb im wesentli-

chen unbeeinträchtigt. Da die Tubenpassage von Primateneiern unter normalen Bedingungen drei Tage dauert, aber in den beschriebenen Experimenten schon fünf Stunden nach der angenommenen Zeit der Ovulation keine Eier mehr in den Tuben der IUD-tragenden superovulierenden Affenweibchen nachweisbar waren, folgerten MASTROIANNI et alii, daß bei Vorhandensein eines IUDs die Tubenperistaltik beim Rhesusaffen erhöht und damit der Eitransport in den Uterus sehr stark beschleunigt wurde. Aufgrund dieser These wurden mehrere Möglichkeiten für die schwangerschaftsverhütende Wirkung der IUDs diskutiert; die Eizellen sind infolge der zu schnellen Tubenpassage unbefruchtet, aber noch nicht reif genug, um sich im Endometrium einzunisten; oder die befruchteten Eizellen finden bei ihrem verfrühten Eintreffen im Uteruskavum ein noch nicht ausreichend vorbereitetes Endometrium vor und sterben ab.

Bei späteren Untersuchungen konnte MASTROIANNI seine Erstbeobachtung an den superovulierten *Macaca mulatta* Weibchen mit und ohne IUD bestätigen (MASTROIANNI, SUZUKI, MANABE und WATSON 1967). So konnten bei den superovulierten Kontrolltieren wiederum Eier aus den Tuben, jedoch nicht aus dem Uterus gewonnen werden, während bei den IUD-tragenden superovulierten Rhesusaffenweibchen Eier nur aus dem Uteruskavum und nicht aus den Eileitern geborgen werden konnten. Zu anderen Ergebnissen kam MASTROIANNI hingegen bei seinen Experimenten mit *Macaca mulatta* Weibchen, die nicht mit Gonadotropin behandelt waren. Bei diesen unstimulierten, spontan ovulierenden Affen fanden sich nämlich gleichviele Eier in den Eileitern der IUD-tragenden Tiere und in den Tuben der Kontrolltiere. Diese Tatsache veranlaßte MASTROIANNI dazu, seine Hypothese vom zu schnellen Eitransport dahingehend zu modifizieren, daß die Superovulation die Rate des Eitransportes durch die Tuben in der Gegenwart eines IUDs beim Rhesusaffen erheblich vergrößert. Er schloß jedoch die Möglichkeit nicht aus, daß die Anwesenheit des IUDs die Sensitivität der Ovarien gegenüber exogenem Gonadotropin erhöhte und damit zu einer frühzeitigeren Ovulation in Bezug auf die Gonadotropinbehandlung führte. Die Spermaverbreitung bei der unstimulierten IUD-Gruppe unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe.

Umfassende systematische Untersuchungen über die Wirkungen von IUDs bei normalen Rhesusaffen wurden von der Arbeitsgruppe ECKSTEIN (Birmingham) durchgeführt. Unstimulierten, spontan ovulierenden Rhesusaffenweibchen wurden auf chirurgischem Wege

mittels eines schmalen Plastikröhrchens kleine Plastikspiralen durch eine Öffnung im Corpus oder Fundus uteri so eingesetzt, daß sie vollkommen innerhalb der Gebärmutterhöhle lagen (KELLY und MARSTON 1967). Wurden diese IUD-tragenden Äffinnen während des 12. bis 16. Tages des Zyklus wiederholt von fertilen Männchen gedeckt, so wurde keines der Versuchstiere gravide. Dagegen trat bei etwa 60 % der Kontrolltiere eine Schwangerschaft ein. Die IUDs hatten also eine ausgeprägte schwangerschaftsverhütende Wirkung beim Rhesusaffen. Die Menstruationszyklen verliefen bei den IUD-tragenden Affen genauso normal wie bei den Kontrolltieren, außerdem beobachtete man normale Ovulationsraten und eine regelrechte Corpus luteum-Entwicklung. Es gab also in keinem Fall Anzeichen einer groben Störung des Ovarialzyklus bzw. seiner hormonalen Steuerung (ECKSTEIN, KELLY und MARSTON 1969). Nach dem Deckakt bei Zyklusmitte wurden Eier und Sperma entweder durch Autopsie oder während der Laparotomie gewonnen. Auch hier bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Geschwindigkeit der Eipassage durch die Tuben, beim Spermatozoentransport, bei der Befruchtung der Eier und der Rate ihrer frühen Entwicklung zwischen den IUD-tragenden Rhesusweibchen und der Kontrollgruppe (MARSTON, KELLY und ECKSTEIN 1969 a).

ECKSTEIN und Mitarbeiter nehmen infolge dieser Beobachtungen an, daß die Tubenfunktion und die tubalen Stadien der "Schwangerschaft" beim unstimulierten, spontan ovulierenden Rhesusaffen durch das IUD nicht wesentlich beeinflußt werden. Sie betonen jedoch ausdrücklich, daß eine sehr subtile Einwirkung der IUDs auf den Eitransport oder die Eientwicklung, die zu einem zwar nur geringfügigen aber trotzdem entscheidenden Asynchronismus von Ei und Endometrium führen könnte, aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse nicht auszuschließen sei. Im Uterus der Kontrolltiere waren stets Eier auffindbar, während man aus den Uteri der behandelten Affen nicht so leicht Eier ausspülen konnte. ECKSTEIN et alii meinen deshalb, daß die befruchteten Eier bei IUD-tragenden Rhesusaffen völlig normal in den Uterus gelangen aber unmittelbar nach ihrem Übertritt rasch zugrunde gehen oder per vaginam ausgestoßen werden. Während ECKSTEIN die Beobachtung MASTROIANNI's (1967), daß die Eiaufangraten in den Tuben unstimulierter *Macaca mulatta*-Weibchen mit und ohne IUDs identisch waren, als Bestätigung seiner eigenen Ergebnisse ansieht, hatte er bereits früher Zweifel geäußert, ob Befunde an künstlich und intensiv mit Gonadotropin stimulierten Affen auf normal ovulierende und spontan menstruiende Tiere übertragbar seien (z.B. ECKSTEIN 1967). Immerhin hat die Gonado-

tropinstimulation, wie sie in MASTROIANNI's Originalexperimenten durchgeführt wurde, den Nachteil, multiple Ovulationen auszulösen, was beim Rhesusaffen ein abnormes Phänomen ist (WHO 1968), wenngleich auch auf den Vorteil hingewiesen wurde, daß der Zeitpunkt der Ovulation recht genau determinierbar sei (CORFMAN und SEGAL 1968). Es wird angenommen, daß infolge dieser Überstimulation stark erhöhte Beträge von Ovarsteroiden insbesondere von Östrogen produziert wurden und dies seinerseits für den beschleunigten Eitransport im Vergleich mit dem normalen Eitransport in den Tuben unstimulierter Affinnen verantwortlich sein könnte (WHO 1968; SEGAL, SOUTHAM und SHAFER 1965; ECKSTEIN 1970), ferner die Befruchtungsfähigkeit der Eier beeinflussen (CORFMAN und SEGAL 1968), und außerdem möglicherweise auch die Sensitivität des Endometriums beeinträchtigen (KAR 1967) könnte. Es wurde bereits nachgewiesen, daß die Superovulation allein die Geschwindigkeit des Tubentransportes erhöhen kann, so z. B. bei einer bestimmten Affenart (BENNETT 1967) und gewissen Haustieren (ROBINSON 1951; beide zit. n. ECKSTEIN 1970). Nach Meinung von ECKSTEIN ist damit aber keineswegs die intensive Beschleunigung bei der Eipassage geklärt, die MASTROIANNI bei den stimulierten IUD-Affen beobachtete, da sie sich bei den Kontrollaffen, die ganz genauso stimuliert waren, nicht feststellen ließ. ECKSTEIN hält es hingegen für wahrscheinlich, daß es sich bei dieser Differenz hinsichtlich des Geschwindigkeitszuwachses um einen spezifischen IUD-Effekt handelte, und folgert, daß die Wirkung eines IUDs bei spontan ovulierenden und bei künstlich stimulierten, superovulierten Rhesusaffen unterschiedlich sei. Diese Wirkungsweise des IUDs sei völlig unverständlich und müsse noch erläutert werden.

KAR, KAMBOJ, CHANDRA und KARKUN (1966) erforschten die Empfindlichkeit der Tube gegenüber exogenem Östrogen an ovariectomierten Rhesusaffen mit IUD, konnten jedoch keinen histologischen oder anderweitig wägbaren Beweis für eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft entdecken. Östrogen verursachte biochemisch eine signifikante Erhöhung der Konzentrationen von DNA, sauer löslichen Phosphaten und Gesamtfetten in den Tuben der Kontrolltiere, aber nicht in den Tuben der Versuchstiere. Es ist nach Auffassung von KAR und Mitarbeitern allerdings problematisch, eine positive Beziehung zwischen solchen Veränderungen und dem raschen Eitransport durch die Tube herzustellen. Auch der Uterus zeigte bei dieser Untersuchung keinerlei Veränderung in Bezug auf seine Empfindlichkeit gegenüber Östrogen.

TAMADA und STURGIS (1966) verzeichneten bei ovariectomierten Rhesusaffen auch keine IUD-Einwirkung auf die Reaktionsbereitschaft des Uterus gegenüber Östrogen und Progesteron. Das Endometrium wies aber squamöse Metaplasien des Epithels an den Berührungspunkten mit dem IUD auf.

Nach KAR (1967) verursacht ein IUD bei Rhesusaffen keine bedeutsamen biochemischen Veränderungen am Tubengewebe mit Ausnahme eines um 28 % erhöhten Sauerstoffverbrauchs während der Proliferationsphase 90 Tage nach der Einlage; 545 Tage nach der Insertion ist die Sauerstoffverbrauchsrate der Tuben normal.

Auch im Uterus der Rhesusaffen bewirkt das IUD keine bemerkenswerten histochemischen oder biochemischen Veränderungen, abgesehen von einer konstanten Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs durch das Uterusgewebe, dessen Bedeutung unklar ist aber von manchen Autoren als ein Ausdruck eines milden Traumas auf den Uterus und die anliegenden Gewebe interpretiert wird (CORFMAN und SEGAL 1968).

SHAW, CIHAK und MOYER (1970) haben nachgewiesen, daß das Endometriumssekret des Affen in der Lage ist, Fibrin aufzulösen. Aufgrund des durchschnittlichen Auflösungsprozentsatzes von Fibrinklumpchen, die in die Gebärmutterhöhle eingelegt worden waren, stellten sie fest, daß die fibrinolytische Aktivität des Endometriumssekretes bei den IUD-tragenden Affen bedeutend größer war als bei den Kontrolltieren.

Die Beobachtung, daß die befruchteten Eier in Gegenwart eines IUDs rasch aus dem Uteruskavum verschwinden, hat zu der Überlegung geführt, ob eine erhöhte Uterusmotilität für eine vorzeitige Ausstoßung der Eizellen verantwortlich sein könnte. Bei Rhesusaffen ist die sogenannte intrauterine "Offenendkatheter-Technik", wie sie von BENGTESSON und MOAWAD (1967) bei der Frau gehandhabt wurde, grundsätzlich praktikabel (MARTIN und ECKSTEIN 1966). Sie ist aber technisch kompliziert und schwierig zu interpretieren infolge der stark verdrehten Zervix und der deshalb unvermeidlichen zervikalen Stimulation bei dieser Spezies (ECKSTEIN 1970).

MARSTON, KELLY und ECKSTEIN (1969 b) haben die Myometriumsaktivität bei IUD-tragenden Rhesusaffen und Kontrolltieren direkt und indirekt verglichen; und zwar direkt mittels eines Dehnungsmeßgerätes, das sie an der Uterusoberfläche fixiert hatten. Die

Aufzeichnungen der Uteruskontraktionen waren jedoch signifikant durch Körperbewegungen verzerrt und deshalb nicht befriedigend. Die indirekte Technik beruhte auf dem Transfer von markierten Eiern zum Uteruskavum bei Zyklusmitte mit deren Wiedergewinnung zwei bis vier Tage später. Bei dieser Untersuchung war kein Unterschied in Bezug auf die frühzeitigen Ei-Rückgewinnungsraten bis zu 48 Stunden nach dem Transfer zwischen den IUD-Affen und den Kontrolltieren feststellbar. Deshalb kommen diese Autoren zu der Ansicht, daß eine vorzeitige Expulsion der Eizellen nicht der Hauptmechanismus der schwangerschaftsverhütenden Wirkung des IUDs beim Affen sein könne; jedoch sei der verfügbare Beweis für definitive Schlußfolgerungen unzureichend.

Nach CORFMAN und SEGAL (1968) scheinen die IUDs beim Affen keinen auffallenden Kurz- oder Langzeiteffekt auf das Endometrium zu haben außer auf das Gewebe, das mit dem IUD Kontakt hat; dort hat man Druckatrophien und leichte Dysplasien gesehen. Beträchtliche Entzündungsreaktionen fehlen in Anwesenheit des IUDs beim Rhesusaffen nach ihrer Darstellung.

Bei Studien über die Morphologie des Endometriums kamen KELLY, MARSTON und ECKSTEIN (1969 b) zu dem Ergebnis, daß die histologische Beschaffenheit des Endometriums von IUD-tragenden Rhesusaffen derjenigen IUD-tragender Frauen zwar ähnlich sei, jedoch durch Erosion des Oberflächenepithels und das Vorhandensein von Leukozyten innerhalb des Epithels und unmittelbar darunter, besonders längs der lateralen Winkel des Uteruslumens charakterisiert werde. Die Infiltration werde relativ schnell induziert und sei unabhängig vom Zyklusstadium und von der Verweildauer des IUDs im Uterus. Die subepitheliale Leukozytose sei am ausgeprägtesten in der Berührungszone mit dem IUD, aber sie trete, weniger intensiv, auch in Gebieten auf, die keinen Kontakt mit dem IUD haben. Die Verfasser glauben im Hinblick auf diese Ergebnisse, daß die Leukozytose von Endometrium und Lumen ein bedeutsamer Faktor der schwangerschaftsverhütenden Wirkungsweise der IUDs bei subhumanen Primaten und vielleicht auch bei Frauen sein könnte.

Man kann sowohl bei intakten als auch bei ovariectomierten und hormonal substituierten Rhesusaffen nach Reizung des Endometriums eine deziduomale Reaktion auslösen (KELLY, MARSTON und ECKSTEIN 1969 b; vgl. ROSSMAN 1940 und DE FEO 1967). In beiden

Fällen beeinflusst die Gegenwart eines IUDs die Entwicklung und die Intensität der dezi-
dualen Reaktion nicht signifikant. Die Autoren folgern daher, daß die IUDs die Reak-
tionsbereitschaft des Endometriums gegenüber hormonalen und dezidualisierenden Reizen
beim subhumanen Primaten nicht stören.

TULLNER und HERTZ kamen ebenfalls zu dem Resultat, daß IUDs bei ovariectomierten
und hormonal behandelten Rhesusaffen keine Wirkung auf die deciduale Reaktion haben
(CORFMAN und SEGAL 1968).

Über Veränderungen am Endometrium des Rhesusaffen während der "Blutungsepisoden"
nach der IUD-Einlage berichteten KAR und CHANDRA (1965; 1967). Beobachtet wurden
Ödeme und Kongestionen der oberflächlichen Endometriumsschichten mit beträchtlicher
Denudation des Oberflächenepithels; Entwicklung von ausgedehnten, dünnwandigen Gefäß-
kanälen in den oberflächlichen Schichten, die jedoch nicht über der Oberfläche hervortra-
ten und auch keine Zeichen von Ruptur aufwiesen; Übertritt von Blut und wahrscheinlich
auch von Lymphe aus diesen Kanälen ins Lumen; Übertritt von Blut aus Kapillaren und
wahrscheinlich auch Lymphe fokal ins Stroma hinein; Kompression des Endometriums an
Stellen ohne Nekrose oder Ulzeration; und gelegentlich Trümmer von Epithelzellen, Blut
und Lymphe im Lumen. Ähnliche Veränderungen konnte man im Endometrium noch nicht
geschlechtsreifer Rhesusaffen, bei denen ebenfalls eine solche uterine Blutung nach der
Einlage eines IUDs auftrat, wahrnehmen. Deshalb vermutete KAR (1967), daß der Reiz,
der eine Blutung provoziere, direkt von dem IUD auf die Endometriumsgefäße ausgeübt
und nicht auf dem Wege eines hormonalen Mechanismus übermittelt werde. Von der Bio-
chemie her sehe es so aus, daß dieser Reiz ein temporäres schwaches Trauma des
Endometriums darstelle, was sich besonders durch eine vorübergehende Erhöhung des
Sauerstoffverbrauchs im Endometrium ohne irgendeine Störung in seinem grundlegenden
Stoffwechselgeschehen bemerkbar mache. Offenbar bestehe eine gewisse Ähnlichkeit zwi-
schen den oben beschriebenen Gefäßveränderungen und solchen, die bei Blutgefäßen eines
verletzten Gewebes aufträten. Da die "Blutungsepisoden" nach der IUD-Einlage bei Rhe-
susaffen auch wirklich traumatischer Natur sein können und daher eine vorübergehende
Histaminfreisetzung implizieren, sieht KAR (1967) unter Bezugnahme auf die Theorie
SHELESNYAK's (1966), daß Histamin im Aktionsmodus der IUDs involviert sei, eine
mögliche Bedeutung des erhöhten Sauerstoffspiegels darin, daß über das traumatisch frei-
gesetzte Histamin durch Oxydation verfügt werden könne.

ECKSTEIN (1970) erörtert die Möglichkeit, ob beim Rhesusaffen eine Luteolyse im Aktionsmechanismus der IUDs eingeschlossen sein könnte. Nach seiner Ansicht gibt es jedoch keinen Beweis für eine positive Beziehung zwischen Uterus und Ovar bei dieser Spezies.

NEILL, JOHANSSON und KNOBIL (1969) haben nachgewiesen, daß nach der Entfernung des Rhesusaffen-Uterus post ovulationem keine hohen Blutspiegel von Progesteron über die übliche Länge der Lutealphase hinaus aufrechterhalten wurden. ECKSTEIN nimmt deshalb an, daß die Blühdauer und Funktion des Corpus luteum bei niederen Primaten durch eine Hysterektomie nicht wesentlich verlängert werden. Dies schließe jedoch nicht unbedingt die Möglichkeit eines luteolytischen Elements bei der IUD-Aktion beim Affen aus. Vielmehr könne sogar eine begrenzte Verminderung der Progesteronkonzentration vor oder während der Einnistung der Blastozyste von ausschlaggebender Bedeutung sein. Er verweist in diesem Zusammenhang auf seine eigenen Resultate bei Rhesusaffen mit Plastik-IUDs (ECKSTEIN, KELLY und MARSTON 1969), deren Zykluslänge nur geringfügig, jedoch nicht signifikant, kürzer als bei den Kontrolltieren gewesen sei. Unter Bezugnahme auf Experimente von KIRTON, PHARRISS und FORBES (1970), die eine luteolytische Aktion von Prostaglandinen beim Rhesusaffen durch den Nachweis einer Verminderung des Plasmaprogestérons und eines vorzeitigen Menstruationsbeginns beobachteten, fordert ECKSTEIN, daß die Prostaglandine auf der Suche nach Substanzen, die potentiell im modus operandi der IUDs impliziert seien, berücksichtigt werden sollten.

Aufgrund seiner umfassenden Untersuchungen am Rhesusaffen gelangt ECKSTEIN zu der Überzeugung, daß die IUDs ihre schwangerschaftsverhütende Wirkung bei dieser Spezies nur auf den bzw. im Uterus entfalten und nicht in der Tube. Jedoch konnte seiner Ansicht nach bisher die wichtige Streitfrage, zu welchem genauen Zeitpunkt die IUDs den Eitod resp. das Verschwinden der Blastozysten nach ihrer Ankunft im Uterus verursachen, nicht geklärt werden. Zwei Fakten sprechen nach seiner Argumentation dagegen, daß das IUD den Einnistungsvorgang stört: erstens die Tatsache, daß sich bei den IUD-tragenden Affinnen nach dem Deckakt normale Zyklen fortsetzten und zweitens, daß keine Implantationsstätten bei ihnen entdeckt werden konnten. Da sehr frühe Aborte oder die Resorption von Embryonen nicht völlig ausgeschlossen werden können, betont ECKSTEIN (1970), daß

die Frage, ob die IUDs vor dem Implantationsprozeß wirken und deshalb als Nidationshemmer aufzufassen sind, oder ob sie zu einem späteren Zeitpunkt, also während des Nidationsvorganges oder nach seiner Beendigung, wirksam sind und somit als "Entniester" (KIRCHHOFF 1966) bzw. Abortiva angesprochen werden müssen, noch nicht beantwortet werden könne.

2. Befunde beim Menschen

MENSCH

Eine der ersten Theorien über die Wirkungsweise der modernen intrauterinen Mittel zur Schwangerschaftsverhütung bei Frauen wurde auf klinischer Basis von MARGULIES (1962; 1964) und von TIETZE (1962; 1966) anhand von Statistiken aufgestellt. Und zwar mutmaßte MARGULIES aufgrund verschiedener klinischer Beobachtungen, wie zum Beispiel: seltenes Vorkommen von Extrauteringraviditäten und häufiges Auftreten von Mittelblutung und Mittelschmerz bei IUD-tragenden Patientinnen, daß ein Fremdkörper in der Gebärmutterhöhle die Tubenperistaltik zur Ovulationszeit so stark anrege, daß das befruchtete Ei den Uterus vorzeitig erreiche. Eine Implantation in das ungenügend vorbereitete Endometrium könne wegen des mangelhaft ausgebildeten Trophoblasten nicht erfolgen.

TIETZE (1966) berichtete in seiner Statistik über eine IUD-Anwendungsdauer von nahezu 25.000 Frauenjahren bei 22.400 Frauen. Während dieser 25.000 Frauenjahre seien bei liegendem IUD 588 Schwangerschaften eingetreten. Hiervon seien 26 bzw. eine auf 23 Extrauteringraviditäten gewesen. Bei der normalen Bevölkerung kämen jedoch zwischen 0,8 und 1,2 ektopische Schwangerschaften pro hundert Frauen im Jahr vor. Deshalb hätte man eigentlich mit 200 bis 300 Tubargraviditäten anstatt der 26 wirklich eingetretenen ektopischen Schwangerschaften rechnen müssen. Während die Rate der Extrauteringraviditäten im Verhältnis zur Gesamtzahl der Schwangerschaften mit dem IUD in situ sehr hoch sei, sei sie sehr niedrig im Verhältnis zu der Anzahl, die man unter der Annahme erwarte, daß der Aktionsmechanismus der IUDs auf Uterusebene operiere. TIETZE postulierte daher, daß der Ort der IUD-Wirkung eher in den Tuben als im Uterus zu suchen sei und die IUDs dadurch wirken, daß sie den Eitransport durch die

Tuben beschleunigen. Hierzu bemerkt ECKSTEIN (1967; 1970), daß weder TIETZE noch MARGULES einen direkten Beweis zur Stützung ihrer Hypothese, die Tubenfunktion werde verändert, beigebracht hätten.

WEI (1968) konnte in Taiwan zwischen 1962 und 1967 keine Zunahme von Extrauterin-graviditäten statistisch ermitteln. Er verzeichnete bei 38.841 IUD-Trägerinnen 35 Tubargraviditäten. Die Zahl der ektopischen Schwangerschaften blieb ziemlich konstant trotz der raschen Zunahme der IUD-Anwendung.

KAR (1967) ist der Meinung, daß zwischen der niedrigen Rate von Tubargraviditäten bei IUD-Trägerinnen und der Theorie einer beschleunigten Eipassage durch die Tuben zwar durchaus eine Übereinstimmung bestehen könne, die jedoch nicht bewiesen sei. Die meisten IUD-tragenden Frauen seien sehr fertil und hätten viele aufeinanderfolgende normale Schwangerschaften ausgetragen. Daher könne man mit einer geringen Menge von Tubargraviditäten bei solchen Frauen rechnen. Ob die publizierte Zahl von Tubargraviditäten bei solchen Frauen wirklich ungewöhnlich sei, könne man nur dadurch feststellen, daß man parallele Daten gleichaltriger Frauen von entsprechender Fertilität bzw. Parität zum Vergleich heranziehe, die keine IUDs benützen. Die allgemeine Bevölkerung hingegen sei kein entsprechendes Vergleichskollektiv. Ähnliche Überlegungen stellt ECKSTEIN (1970) an.

Zu anderen Rückschlüssen gelangen in diesem Zusammenhang MOYER und MISHELL (1971), die sich auf den 9. Progress Report des Cooperative Statistical Program beziehen. Dieser Bericht des CSP (TIETZE 1970) umfaßt eine IUD-Anwendungsdauer von 343.365 Frauenmonaten während einer Zweijahresperiode und spiegelt im Prinzip die gleichen statistischen Relationen wie der TIETZE-Bericht von 1966 wider. MOYER und MISHELL vermuten, daß das IUD primär auf Uterusebene und nur teilweise auf Tubenniveau operiere. Die Tatsache, daß sich in den Schleimhautfalten der Eileiter bei zwei Drittel der IUD-Trägerinnen mononukleäre Zellen finden, lasse auf einen geringen bis mäßigen Entzündungsgrad der Eileiter schließen. Die zelluläre Zusammensetzung unterscheide sich jedoch von der physiologischen Salpingitis, bei der man hauptsächlich Neutrophile vorfinde. Die Gegenwart solcher mononukleärer Zellen lege den Gedanken nahe, daß ein Reflux von Flüssigkeit und Zellen aus der Gebärmutterlichtung in die Eileiter

hinein statfinde und dafür verantwortlich sei, daß die Rate der ektopen Schwangerschaften reduziert werde.

Kurzzeit- und Langzeitstudien mit Tubogrammen und anderen klinischen Verfahren haben ergeben, daß die IUDs weder Tubenspasmen noch anderweitige Veränderungen der Peristaltik, die durch solche Methoden diagnostizierbar sind, hervorrufen (CORFMAN und SEGAL 1968).

Andere Untersucher (CHEN und TA-KO 1966; SIEGLER und HELLMAN 1964) fanden auch keinen Beweis für eine erhöhte Tubenperistaltik oder eine mechanische Behinderung der Eileiter bei IUD-Trägerinnen (KAR 1967).

BONNEY, GLASSER, CLEWE, NOYES und COOPER (1966), die bei IUD-tragenden Frauen ebenfalls keine Beschleunigung des Eitransportes in den Eileitern feststellen konnten, beobachteten sogar, daß die Ei-Auffangrate in den Tuben der IUD-Trägerinnen etwas höher als bei der Kontrollgruppe war.

MAKHLOUF et al. (1970) prüften die Frage des modus operandi von Lippes loop und Nylonring mit Hilfe eines Kymographions an hundert Pessarträgerinnen. Die Patientinnen wurden vor dem Einführen des IUDs, unmittelbar danach und dann in regelmäßigen Abständen bis zum Ablauf des fünften Monats persuffliert. Man stellte eine Zunahme des Tubentonus und eine signifikante Steigerung der Tubenperistaltik fest, die während der gesamten Beobachtungszeit andauerte. Diese Autoren sind deshalb der Ansicht, daß das IUD auf dem Wege über eine erhöhte Tubenmotilität eine beschleunigte Eipassage bewirke und das Ei daher in einem noch nicht nidationsfähigen Zustand die Gebärmutterhöhle erreiche und somit ausgestoßen werde. Damit sei bewiesen, daß die IUDs keinen Abort verursachen.

HOUDEK und PELAK (1967) untersuchten unter Anwendung der Kymographie die Einwirkung auf die Tubenmotilität bei 29 Perturbationen vor und 29 nach der Insertion eines Pessars, konnten jedoch keine Verschiedenheit beobachten.

HAVRANEK et alii (1967) sahen zwischen dem 7. und 12. Zyklustag 1 bis 2 Monate nach der IUD-Einlage lediglich einmal einen Spasmus. Irgendwelche Störungen der Eileiterperistaltik waren anhand der Insufflationskurven nicht nachweisbar.

Bei Versuchen, Eier und Sperma bei Salpingektomien zur Zeit der erwarteten Ovulation in den Tuben nachzuweisen, fanden NOYES, CLEWE, BONNEY, BURRUS, DE FEO und MORGENSTERN (1966) bei 92 Patientinnen mit IUDs elf Eier und bei 161 Frauen ohne IUD nur zwölf Eier. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Ei-Gewinnungsraten ist statistisch nicht signifikant. Übrigens fand sich bei den IUD-Trägerinnen ein befruchtetes Ei, bei den Patientinnen ohne IUD hingegen vier fertilisierte Eier. ECKSTEIN (1967; 1970) sieht in diesen Resultaten der Vanderbilt-Gruppe eine völlige Übereinstimmung mit den Beobachtungen seines Birminghamer Arbeitskreises an normalen unstimulierten Rhesusaffenweibchen und damit eine Bestätigung für die Auffassung, daß die Rate des Eitransportes in der Tube bei Frauen mit IUDs mit den Ergebnissen bei Frauen ohne IUDs fast übereinstimmt.

Es wird vermutet, daß der Spermatransport normal verläuft und damit auch die Befruchtung stattfindet. Mehrere wissenschaftliche Teams (MALKANI, SUJAN 1964; MORGENSTERN, ORGBIN-CHRIST, CLEWE, BONNEY und NOYES 1966) fanden wiederholt bewegliche Spermien in den Tuben von Frauen, die über einen längeren Zeitraum IUDs benutzt hatten. Offen bleibt jedoch die Frage, ob sie in normaler Anzahl vorhanden und voll befruchtungsfähig sind. Es ist zwar bekannt, daß in der Gegenwart von Intrauterin-pessaren Schwangerschaften eintreten können, man weiß jedoch nicht, ob bei IUD-tragenden Frauen, die nicht gravide werden, eine Befruchtung stattfindet (WHO 1968; ECKSTEIN 1970).

Eine andere Auffassung vertritt KNOCH (1967), der über eine 37-jährige Erfahrung mit IUDs verfügt. Er entwickelte ein eigenes IUD-Modell, "THE SILENT PROTECTOR" und nimmt an, daß der "SILENT" die Spermapassage durch die Gebärmutter zu dem Zeitpunkt verhindere, wenn das Ei nach seiner Entlassung aus dem Eierstock noch befruchtbar sei. Sein Standpunkt werde durch die Tatsache noch untermauert, daß kein einziger Fall von ektopischer Schwangerschaft im Zusammenhang mit dem "SILENT" je bekannt geworden sei.

Von einigen Autoren wird auch eine systemische bzw. zentrale Wirkung der Intrauterin-pessare beim Menschen diskutiert.

So vermutete PINCUS (1964) als erster, daß die Gegenwart eines IUDs bei der Frau eine vermehrte Sekretion von Östrogen durch das Ovar bewirke und daß dieser Hyperöstrogenismus in einer Unterdrückung der Ovulation resultiere.

KAR (1967) bringt diese Vorstellung des IUD-induzierten Hyperöstrogenismus in gedanklichen Zusammenhang mit der o. a. beschleunigten Eipassage durch die Tube; er erwägt jedoch außerdem die Möglichkeit einer erhöhten Empfindlichkeit des Genitaltraktes gegenüber Östrogen (KAR, GOSWAMI, KAMBOJ und CHOWDHURY 1964). Die Hypothese von PINCUS wurde 1969 von PAKRASHI und RAY wieder aufgenommen. Sie fanden bei IUD-Trägerinnen mit der Anamnese von Menorrhagien und Meno-Metrorrhagien anlässlich von Laparotomien zur Durchführung einer Tubenligatur polyzystische Ovarien, während Corpora lutea nicht nachweisbar waren. Auch bei weiteren Untersuchungen traten in mehreren aufeinanderfolgenden Zyklen anovulatorische Zyklen auf. Die Verfasser sind überzeugt, daß die IUDs via Hyperöstrogenismus eine Ovulationshemmung bewirken.

VORYS, DE NEEF, BOUTSELIS, DETTMAN, SCOTT, STEVENS und BESCH (1964) fanden bei Frauen mit IUDs hingegen ovulatorische Zyklen mit normalen Gonadotropinwerten. Die Mehrzahl der Autoren ist sich darüber einig, daß der Menstruationszyklus bei der Frau mit einem Intrauterinpeccar normal verläuft, was in Veröffentlichungen über Endometriumbiopsien (AQUILERA 1967; MORESE, PETERSON und ALLEN 1966; WILLSON, LEDGER und ANDROS 1965), Pregnandiolspiegel im Urin und Betrachtung von Corpora lutea bei Laparotomien zum Ausdruck kommt (CORFMAN und SEGAL 1968).

Nach GOMEZ-ROGERS zeigten auch histochemische Studien an Ovarien von Frauen mit Intrauterinpeccaren keine nennenswerte Veränderung hinsichtlich der Succinodehydrogenase, der Lactat-Dehydrogenase (LDH) und der Glukose-6-Phosphatase Spiegel (zit. n. CORFMAN und SEGAL 1968; WHO 1968). Anhand zytologischer Studien (Vaginalsmears) nach der Insertion von IUDs konnten ISHIHAMA, KAGABU, IMAI und SHIMA (1970) ebenfalls nachweisen, daß die IUDs bei der Frau keinen Einfluß auf den Menstruationszyklus haben und die zytologischen Befunde nicht von der Norm abweichen.

Einem Bericht von GOMEZ-ROGERS (1967) zufolge, sollen Frauen nach der Entbindung auf das Vorhandensein eines Intrauterinpeccars mit einer erhöhten Oxytocin Sekretion reagieren, und zwar dauerte die Laktationsperiode bei einer Gruppe von IUD-Trägerinnen signifikant länger (im Durchschnitt ca. 8 Monate) als bei der dazugehörenden Kontrollgruppe (im Durchschnitt ca. 6 Monate). 1969 untersuchten BEDI und CHAUDHURY die Oxytocin Spiegel im Plasma von Frauen mit IUDs und fanden sie erhöht. Auch CORFMAN

und SEGAL (1968) berichten von erhöhten Oxytocin-Blutspiegeln bei IUD-Trägerinnen während der Laktation.

FAUCHER, ELLEGOD, MAHESH und GREENBLATT (1969) überprüften die Östrogen- und Pregnandiolausscheidungen im Harn bei Frauen vor und nach der Einlage eines Intrauterinpessars. Sie stellten fest, daß die Pregnandiolausscheidung im Urin nach der Insertion des IUDs im Vergleich zum Kontrollwert vor der Applikation des Pessars bei derselben Frau schwach reduziert sei. Sie schließen daraus, daß die Blühdauer der Corpora lutea etwas verkürzt sei.

Unter Hinweis auf diese Untersuchungsergebnisse von FAUCHER et alii erörtert ECKSTEIN (1970) die Frage ob die Antifertilitätswirkung der IUDs möglicherweise auf ihrer deletären bzw. luteolytischen Aktion auf den Gelbkörper beruhen könne, da auf diesem Wege sowohl dem Endometrium als auch der Blastozyste in einem kritischen Ausmaß Progesteron während der frühen Schwangerschaft entzogen werde. Man könne sich die Involvierung eines luteolytischen Prinzips im Wirkungsmechanismus der IUDs bei Primaten jedoch nur dann vorstellen, wenn es erwiesen sei, daß eine positive Beziehung zwischen Gebärmutter und Eierstock bestehe. Nach der gegenwärtigen klinischen Auffassung (WHITE LAW 1958; BLAND und DONOVAN 1966; MOOR 1968) sei eine derartige Beziehung unwahrscheinlich. Entgegengesetzter Meinung sei ANDREOLI (1965), der sich auf fortdauernde hohe Pregnandiolspiegel im Harn nach Hysterektomie in der frühen Lutealphase berufe. Seine Ansicht sei von anderen Autoren (MARKHAM 1968) aber nicht bestätigt worden.

Von verschiedenen Seiten wird auch auf eine mögliche Beteiligung der Prostaglandine beim Zustandekommen des Antifertilitätseffekts der IUDs u. a. auch bei der Frau hingewiesen. Prostaglandine sind bekanntlich normalerweise im menschlichen Endometrium und im Menstrualblut vorhanden (PICKLES 1967), ihre Antifertilitätsaktivität bei Ratten wurde von NUTTING und CAMMARATA (1969) mitgeteilt, und KIRTON, PHARISS und FORBES (1970) berichten, wie bereits erwähnt, über luteolytische Effekte von Prostaglandin F 2a bei Primaten. EL SAHWI und MOYER (1970) nehmen deshalb an, daß die Prostaglandine potentiell in der luteolytischen Aktion der IUDs einbezogen sein könnten. Ähnliche Überlegungen stellt auch ECKSTEIN (1970) an.

Unter Berufung auf die Theorien von PIPER und VANE (1971), daß jede Gewebsdehnung

bzw. jedes milde Gewebstrauma zur Freisetzung von Prostaglandinen führe, und unter Hinweis auf die Tatsache, daß die Prostaglandine E_2 und F_{2a} als kräftige Oxytocinagentia zur Induktion von Wehen und Aborten herangezogen werden (KARIM 1969 a; 1969 b; KARIM und FILSHIE 1970a; 1970b), postuliert G. CHAUDHURI (1971), daß die IUDs eine langsame kontinuierliche Freisetzung eines Prostaglandins in das Uteruslumen verursachen. Auf diesem Wege könnten die Tubenperistaltik und die Uteruskontraktionen intensiviert und dadurch die Eipassage beschleunigt und infolgedessen auch die Implantation verhindert werden. Außerdem habe HORTON (1971, zit. n. G. CHAUDHURI) eindeutig Prostaglandin F_{2a} als eine Substanz identifiziert, die durch die Einführung eines Polyäthylentröhrchens ins Uteruslumen freigesetzt werde.

Unter Anwendung der Hysterographie überprüften ROZIN, SCHWARTZ und SCHENKER (1968) die Kapazität der Gebärmutterhöhle und die Kontraktilität des Uterus vor und nach Einsetzen eines Intrauterinpeessars und stellten dabei fest, daß Plastik-IUDs oder andere rigide intrauterine Fremdkörper die menschliche Uterushöhle dehnen oder verdrehen und hierbei den Tonus des Myometriums verringern. Als Folge dieser Veränderungen werde die "potentielle Gebärmutterhöhle" in eine "aktuelle" umgewandelt; durch die größere Ausdehnung des Cavum uteri mit teilweiser Separation der normalerweise aneinanderliegenden Innenwände der Lichtung werde der nicht anhaftenden Blastozyste ihre normale Stütze durch die Uteruswände mit ihrer Sekretion genommen. Da die Blastozyste keinen physikalischen Kontakt mit dem Endometrium aufnehme, gehe sie entweder vorzeitig zugrunde oder sie werde beschleunigt vom Uterus ausgestoßen. Deshalb sei das Zustandekommen einer Schwangerschaft auch wahrscheinlicher bei kleineren IUD-Typen (siehe TIETZE: je kleiner das IUD, umso größer die Versagerrate), da diese naturgemäß eine geringere Dehnung und somit einen geringeren Tonusverlust des Uterus bewirkten.

Die Beobachtung, daß das befruchtete Ei in Gegenwart eines IUDs rasch aus der Gebärmutterlichtung verschwindet, hat einige Wissenschaftler auf den Gedanken gebracht, daß eine erhöhte Uterusmotilität zu der vorzeitigen Ausstoßung der Blastozyste führen könne (ECKSTEIN 1970; EL SAHWI und MOYER 1970).

Mittels Röntgenfilmaufnahmen stellte E. C. MANN (1962) fest, daß die IUDs die Uterusmotilität vergrößern können und man postulierte damals, daß durch die Anwendung der

IUDs der normale Uterus-Tuben-Synchronismus verändert werde (CORFMAN und SEGAL 1968).

Andere Forscher, die mit der Mikroballonmethode arbeiteten (GOMEZ-ROGERS; JOHNSON, EK und BREWER 1966), haben keine Steigerung der Myometriumsaktivität nach der Insertion eines IUDs bei Frauen gesehen (WHO 1968; CORFMAN und SEGAL 1968). BEHRMAN und BURCHFIELD (1968) benutzten zur Messung der Uteruskontraktionen durch Intrauterinpressare einen elektrischen Dehnungsmeßstreifen, der in eine Lippes-Schleife eingebaut wurde. Mit diesem Gerät, das gleichzeitig als IUD und als Registrierapparat für die Myometriumsaktivität agierte, konnten sie nachweisen, daß sofort nach dem Einführen des IUDs eine kurze Periode erhöhter Myometriumsaktivität begann, der jedoch rasch eine Adaptation des Uterus an den Fremdkörper folgte. Während der Proliferationsphase zeigte sich eine hohe Muskelaktivität, der Ovulationsphase schloß sich eine Ruheperiode bis einen Tag vor der Menstruation an. Zur Zeit der Menses ergab sich eine maximale Aktivität. BEHRMAN und Mitarbeiter schließen daraus, daß die Uteruskontraktionen hinsichtlich des Aktionsmechanismus der Intrauterinpressare bei der Frau nur eine minimale Rolle spielen können.

In diesem Zusammenhang sei noch einmal auf die Experimente GREENWALD's (1965) an Ratten hingewiesen; wurde ein IUD in das Myometrium eingesetzt, ohne in die Gebärmutter zu gelangen, dann kam kein Antifertilitätseffekt zustande.

Bei einer späteren Untersuchung der Myometriumsaktivität schlossen BEHRMAN, ARCHIE und O'BRIEN (1969) drei "Transduktoren" simultan an das IUD an und sahen verstärkte Ausbreitungswellen, die sich während der Menstruation vom Fundus her auf die Zervix hinbewegten. Bei Patientinnen mit starken vaginalen Blutungen durch Intrauterinpressare bemerkte man ähnlich koordinierte Kontraktionen mit hoher Amplitude.

Mit Hilfe der intrauterinen Offen-Ende-Kathetertechnik nach HENDRICKS (1964) untersuchten BENGTSOON und MOAWAD (1967) den Effekt der Lippes-Schleife auf die Aktivität des menschlichen Myometriums. Im Gegensatz zu den Resultaten BEHRMAN's et al. (1968) fanden sie nur während der Sekretionsphase eine gesteigerte Muskelaktivität. Nach BENGTSOON und MOAWAD treten bei Frauen ohne IUDs normalerweise ca. am 25. Tage des Zyklus "vorwehenähnliche Kontraktionen" auf. In Gegenwart des Lippes loop setzte diese vorwe-

henähnliche Aktivität jedoch schon vorzeitig und zwar ca. am 19. Tag des Zyklus ein. Diese Autoren nehmen daher an, daß das zeitliche Zusammentreffen der vorwehenähnlichen Myometriumsaktivität mit dem Implantationsvorgang bzw. dem Eitransport die schwangerschaftsverhütende Aktion der IUDs erklären könnte.

Den histologischen Veränderungen des Endometriums durch die IUDs mißt ECKSTEIN (1970) eine besondere Bedeutung bei; sie liefern nach seiner Auffassung den Schlüssel für die biologische Aktion der IUDs. Obwohl viele Veröffentlichungen zu dieser Problematik erschienen seien, hätten sie einen recht unterschiedlichen wissenschaftlichen Aussagewert. So seien beispielsweise die meisten Befunde bei Frauen durch Endometriumsbiopsien erhoben worden, die nicht gezielt entnommen worden seien und deren genaue lokale Beziehungen zum Intrauterinpressar nicht ermittelt werden konnten. Außerdem wären solche Biopsien nur selten bei den selben Patientinnen vor und nach dem Einführen des IUDs durchgeführt worden (vgl. WHO 1968).

Die älteren histologischen Untersuchungen zu Anfang der sechziger Jahre ergaben keine auffälligen Gewebeveränderungen durch IUD-Anwendungen bei der Frau (CORFMAN und SEGAL 1968). So konnten z.B. SUJAN-TEJUJA, VIRICK und MALKANI (1964) bei 100 Frauen mit IUD bis zu zwei Jahren nach der Insertion keine Anzeichen einer Fremdkörperreaktion, Entzündung oder Gefäßveränderung am Endometrium feststellen und LIPPES (1965) sah bei 1713 IUD-tragenden Frauen mit 7 Endometritiden und 9 Adnexitiden nicht mehr Entzündungen als bei Vergleichspersonen. Man nahm deshalb damals an, daß die IUDs mechanisch wirkten und die Implantation durch einen abrasiven Effekt verhinderten (CORFMAN und SEGAL 1968). Endometritiden, die man beobachtete, hielt man für unbedeutende sterile Fremdkörperreaktionen.

Spätere Untersuchungen ergaben, häufig ziemlich übereinstimmend, andere Endometriumsbefunde: BUCKLE und BARNETT (1966) beobachteten bei ihren Patientinnen nur eine leichte reversible Endometritis, die sich in Form einer milden, oberflächlichen Entzündung mit kapillarer Dilatation, mikroskopischer Hämorrhagie mit Thrombose und Stromaödem äußerte. Die Effekte waren minimal außer direkt an den Druckpunkten. Ähnliche Befunde wurden von MORESE, PETERSON und ALLEN (1966) erhoben. Sie fanden lokal abgeflachtes Epithel und komprimiertes Stroma mit Ödemen zwischen den Schleifen. Man hielt diese Wirkungen für lokale Fremdkörperreaktionen und nicht für infektionsbedingt.

Eine Langzeitstudie stammt von ROZIN, SACKS und SHENKER (1967). Sie sahen bei 72 Curettagen und 3 Hysterektomien nach Entfernung eines Intrauterinpessars vom Oppenheimer-Typ wegen Blutungsstörungen oder Schmerzen nach 1- bis 15-jähriger Liegezeit bei 17 % der Patientinnen eine chronische Endometritis und in 8 % der Fälle eine Drüsenhyperplasie. Die Diagnose "chronische Endometritis" wurde von diesen Verfassern übrigens nur dann gestellt, wenn das Endometriumstroma eine deutliche Plasmazellinfiltration aufwies. Eine Fremdkörperriesenzellreaktion wurde im Zusammenhang mit IUDs lediglich in einem Fall beobachtet. Die Häufigkeit oder Schwere der Endometritis schien mit der Dauer der Tragezeit der IUDs nicht zuzunehmen. Denn das histologische Bild einer chronischen Endometritis wurde bei einer IUD-Anwendungsdauer von 5 Jahren oder darunter bei 10 von 51 Frauen festgestellt, hingegen zeigt es sich bei einer Liegezeit von mehr als 5 Jahren nur bei 3 von 24 Patientinnen. Insgesamt gesehen zeigte das Endometrium der meisten Frauen trotz der sehr langen IUD-Liegedauer keine deutlichen Unregelmäßigkeiten bei der histologischen Beurteilung. So fand sich auch bei 40 von 61 Patientinnen mit Blutungsstörungen histologisch ein normaler Endometriaufbau ohne Entzündungserscheinungen. Epithelmetaplasien und Karzinome wurden in keinem Fall gefunden. Jedoch ergab die Curettage interessanterweise in 6 Fällen Plazentagewebe. Übrigens entdeckten auch JESSEN, LANE und GREENE (1963) hyalinisiertes Deziduagewebe bei Pessarträgerinnen, was den Gedanken an Aborte nahelegte und COLMEIRO-LAFORET (1964) in seiner Auffassung bestärkte, daß ein frisch eingenistetes Ei durch den traumatischen Effekt eines IUDs, das sich infolge der Muskelkontraktionen frei in der Gebärmutterlichtung bewege, sich vom Endometrium ablöse.

WILLSON, LEDGER und ANDROS (1965) studierten die Effekte der Margulies-Spirale an 292 Endometriumbiopsien. Dabei sahen sie eine ungewöhnliche Proliferation dünnwandiger Gefäßkanäle in den obersten Endometriumsschichten, verstärkte Stromaödeme und eine schwach entwickelte prädezhiduale Reaktion. In 19 % der Fälle fand sich eine Endometritis; Neoplasmen oder Anzeichen einer Gravidität waren in keinem Fall vorhanden. Dieses histologische Bild wies nach Meinung der obengenannten Autoren gewisse Ähnlichkeiten mit dem von ROBERT MEYER bei Frauen beschriebenen auf, die Gräfenberg-Ringe trugen.

GRÄFENBERG (1928) glaubte, daß seine Ringe die Nidation verhinderten und schrieb deren kontrazeptive Aktion der Hypertrophie ("Hyperdezidua") des Endometriums zu. ROBERT MEYER untersuchte Gräfenberg's Präparate und beobachtete lokalisierte Ödeme und Hyperämie und sah die Endometriumsdrüsen als im wesentlichen normal und in gleicher Phase mit dem Zyklus an.

HALL, SEDLIS, CHABON und STONE (1965) überprüften die Wirkung eines intrauterinen Ringes aus rostfreiem Stahl auf Struktur und Funktion des Endometriums bei 91 Frauen. Bei den histologischen Untersuchungen der Endometriumsbiopsien zu verschiedenen Zeitpunkten des Menstruationszyklus fand sich jedoch kein Anhalt für vermehrte entzündliche Reaktionen, für Frühaborte oder Graviditäten.

ISRAEL und DAVIS (1966) untersuchten die Uteri von 46 Frauen, die 1 1/2 bis 8 Monate vor der Hysterektomie ein ringförmiges IUD getragen hatten. Sie fanden in 13 % der Fälle eine chronische Endometritis, die als fokale nichtbakterielle Entzündung interpretiert wurde. Als lokale Effekte im Bereich des Ringes fielen besonders oberflächliche Ulzerationen, Ödeme und Hämorrhagien auf. Eine Phasenverschiebung innerhalb des Menstruationszyklus wurde nicht festgestellt.

In einem Bericht über ultrastrukturelle Effekte von Plastik-IUDs auf das menschliche Endometrium beschrieben ANCLA, DE BRUX und SIMON (1967) anhand von 20 Endometriumsbiopsien plättchenähnliche Thrombi in den kleinen Kapillaren. Sie nannten dieses Phänomen "Aneurysmale Mikrothrombose", und vermuteten, daß das Aneurysma zu starken Uterusblutungen führe und durch die Ausbreitung der Ischämie der Stoffwechsel des Endometriums gestört werde. Sie postulierten, daß die fokale Nekrose Thromboplastin freisetze, das die Gerinnung aktiviere.

POTTS und PEARSON (1967) untersuchten mit Hilfe des Licht- und des Elektronenmikroskopes das Gewebe, das am IUD selbst haftet. Sie zerschnitten den Polyäthylen-loop und fanden anhängendes Kollagen und amorphe Ablagerungen. Sie äußerten die Vermutung, daß eine mechanische Schädigung des Uterusepithels über begrenzte Bezirke, eine Anhäufung von Zellen und extrazellulärem Material in der Gebärmutterlichtung und schließlich Formveränderungen des Lumens bei der IUD-Aktion eine Rolle spielen könnten. Selbst wenn die Blastozyste nicht ex utero ausgestoßen werde, könnten die physikalischen und biochemischen Beziehungen des Trophoblasten mit dem Endometrium gestört werden

und somit zur Nicht-Einbettung führen. Gegen diese Auffassung wendet ECKSTEIN (1970) ein, daß sogar ein sehr kleiner Faden, der nur ein kleines Segment der Uterushöhle bedecke, bei Nagetieren eine vollständige Sterilität induziere. Es sei daher unwahrscheinlich, daß die schwangerschaftsverhütende Wirkung der IUDs allein auf einer mechanischen Störung beruhe.

Bereits zu einem früheren Zeitpunkt hatte POTTS (1966) den Gedanken ausgesprochen, daß ein IUD möglicherweise das Epithel nur mechanisch beiseite halte. Auf diese Weise würden bei Lebewesen mit kleinen Blastozysten, wie z.B. beim Menschen, die Blastozysten lediglich herausfallen und keinen ausreichenden Kontakt mit der Gebärmutter Schleimhaut aufnehmen können, um sich einzunisten. Außerdem hielt er es für denkbar, daß der Trophoblast eher auf dem Plastik-IUD als im Endometrium implantiere. In vitro würden nämlich Blastozysten auffallend gut auf Plastikgebilden haften, der Trophoblast nehme intimen Kontakt mit dem Plastikmaterial auf und breite sich rasch darauf aus.

KAR (1967) kommentiert jedoch hierzu, daß R.K. MEYER (1966) nicht in der Lage gewesen sei, eine derartige Implantation auf dem IUD selbst nachzuweisen. Außerdem gelte diese Feststellung nicht für Silber und rostfreie Stahlringe.

Von verschiedenen Autoren werden histologisch erkennbare Verschiebungen im Zyklusablauf des Endometriums von IUD-Trägerinnen anhand von licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen diskutiert. So könnte aus einer Störung des Synchronismus bei der Entwicklung von Eizelle und Uterusschleimhaut eine Nidationshemmung resultieren. Die relevanten histologischen Beobachtungen hinsichtlich der IUD-Effekte auf die Reifung des menschlichen Endometriums sind jedoch sehr widersprüchlich.

LEE, CHOW, CHENG und WEI (1967) untersuchten 422 Biopsien bei 292 Frauen und beschrieben eine Retardation bei der Sekretionsphase, die sie als eine gestörte Reaktion auf die Hormone des Ovars hin interpretierten. SAMMOUR, ISKANDER und RIFAI (1967) prüften Endometriumsbiopsien und Vaginalsmears von 250 Patientinnen und sahen in 8 Fällen eine reversible Endometritis. Der niedrige pyknotische Index und die kurze Sekretionsphase - vom 18. bis zum 22. Tag - legten den Gedanken nahe, daß das IUD eine Störung des hormonellen Gleichgewichts bewirken könne, die ihrerseits für ein verzögertes Einsetzen von Ovulation und Corpus luteum-Aktivität verantwortlich sei.

AGUILERA (1967) studierte Endometriumsbiopsien von 325 Frauen, die Zipper's Nylon-ring zwischen 6 und 60 Monaten getragen hatten. Insbesondere verglich er dabei den Tag des Menstruationszyklus mit dem histologischen Alter des Endometriums in Übereinstimmung mit den Kriterien von NOYES, HERTIG und ROCK (1950). In 36,3 % der Fälle fand sich keine Korrelation zwischen Zyklustag und dem funktionellen Zustand der Uterusschleimhaut. 14 Endometria dieser 124 Biopsien, die eine beträchtliche Alteration hinsichtlich der Endometriumsreife aufwiesen, waren proliferativ, während 109 als retardiert sekretorisch, mit einer chronologischen Differenz von 4 bis 14 Tagen eingestuft wurden. Auch anovulatorische Zyklen wurden beobachtet. AGUILERA wirft die Frage auf, ob diese Erscheinungen auf einer mangelhaften Reaktion des Endometriums auf den normalen Hormonstimulus hin beruhen oder ob das IUD einen neuro-endokrinen Reflex auslöst, der eine Störung des funktionellen Gleichgewichts in der Uterusschleimhaut bewerkstelligt. Eine Endometritis mit Infiltrationen von Plasmazellen und Lymphozyten zeigte sich in 34,5 % der Fälle, Deziduagewebe war in 4 Fällen nachweisbar.

In einem histologischen Bericht über die Effekte des Otaringes bei 164 Endometriumsproben von 88 Patientinnen beschrieben TAMADA, OKAGAKI, MARUYAMA und MATSUMOTO (1967) eine Verzögerung bei der histologischen Reifung und ein häufiges Auftreten von Endometritiden in der unmittelbaren Nachbarschaft des IUDs. Dagegen sahen sie beim übrigen Endometrium eine generalisierte prädezhiduale Reaktion bei Zyklusmitte in ca. 50 % der Fälle.

BONNEY, GLASSER, CLEWE, NOYES und COOPER (1966) kontrollierten die Wirkung von Margulies-Spirale und Lippes loop an 50 Uteri. Sie entdeckten Stromafibrosen direkt unter dem Plastik und Ödeme zwischen den Schleifen und nahmen außerdem eine Retardation der biochemischen Entwicklung der Gebärmutter Schleimhaut an.

In mehreren Publikationen berichteten WYNN (1967; 1968) und WYNN und SAWARAGI (1969) anhand von elektronenmikroskopischen Untersuchungen über IUD-Effekte auf die Ultrastruktur des menschlichen Endometriums. Sie fanden das sogenannte "Nukleolare Kanalsystem", das normalerweise als ein Indikator für die Ovulation und exogen verabreichte Hormone gilt, und auch andere typische ultrastrukturelle Charakteristika der normalen Sekretionsphase, wie z. B. zahlreiche große Mitochondrien bereits in Endometriumsdrüsen, die histologisch eindeutig erst proliferativ waren. Außerdem sahen sie

häufig vorzeitig entwickelte Stromazellen mit den ultrastrukturellen Charakteristika einer Prädezipua schon gleich nach der Ovulation, also mehrere Tage zu früh. Alle ultrastrukturellen Veränderungen weisen nach Ansicht von WYNN auf eine verfrühte zyklische Entwicklung der Uterusschleimhaut hin, da sie ein Bild ergeben, das im normalen Zyklus erst mehrere Tage später charakteristisch sein würde. Eine asynchrone und vorzeitige Reifung des Endometriums wirke sich aber nachteilig auf die Korrelation mit der Eientwicklung aus, die ja eine *conditio sine qua non* für die Implantation sei. Da das IUD ein ungünstiges Milieu für die Anheftung der Blastozyste schaffe, aber offenbar nicht das eingenistete Ei beseitige, sei die Wirkung des Intrauterinpressars beim Menschen kontraceptiv im Sinne von nidationshemmend und nicht abortiv.

Demgegenüber konnten MOYER und MISHELL (1971), die die Langzeiteffekte der IUDs auf die Endometriumshistologie und Zytologie bis zu einer Liegedauer von 5 Jahren überprüften, keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Reifung des Endometriums und auch in bezug auf den zeitlichen Ablauf der Lutealphase beobachten, wenn sie die histologischen Befunde mit dem Datum, an dem die letzte Periode begann, korrelierten.

HALL SEDLIS, CHABON und STONE (1965) hatten die Basaltemperatur mit der Endometriumsbiopsie in Wechselbeziehung gebracht. Sie fanden weder zyklische Veränderungen noch Differenzen zwischen den chronologischen und histologischen Daten beim Vergleich von Biopsien vor und nach der Insertion des IUDs.

Obwohl auch LINK, BERNOTH und BERNOTH (1971) vereinzelt histologisch faßbare Zyklusverschiebungen der Uterusschleimhaut gesehen haben, glauben sie nicht, daß die anovulatorischen Phasen bei Frauen mit Intrauterinpressaren von der Häufigkeit, die man im normalen Zyklusgeschehen erwartet, abweichen.

Im Hinblick auf diese Problematik verweist ECKSTEIN (1970 u. a. auf die Ergebnisse von ISRAEL und DAVIS (1966) und MORESE, PETERSON und ALLEN (1966) und kommentiert, daß das "dating" des Endometriums im wesentlichen normal und in gleicher Phase mit dem Ovarialzyklus zu sein scheine, wenn man vollständige Hysterektomieproben untersuche.

In einer kritischen Stellungnahme zu den ultrastrukturellen Befunden WYNN's fordern MOYER und MISHELL (1971) weitere Nachprüfungen zur Klärung der Frage, ob die Ge-

genwart des nukleolaren Kanalsystems im präovulatorischen Endometrium für die Ovulation oder für exogen verabreichtes Östrogen und Progesteron pathognomonisch sei. Es sei ja auch vorstellbar, daß dieses System mit noch anderen Faktoren wie z. B. biochemischen Substanzen, die infolge des sterilen Entzündungsprozesses entstanden, in Verbindung gebracht werden könnte. In ähnlichem Sinne äußern sich auch ECKSTEIN (1970) und CORFMAN und SEGAL (1968) hierzu.

Mit einer besonderen zytologischen Technik arbeiteten SAGIROGLU und SAGIROGLU (1970 a; 1970 b), die die Antifertilitätswirkung der IUDs bei Frauen auf die Gegenwart vieler Millionen Makrophagen im Uteruskavum zurückführen. Sie fertigten direkte Kontaktabstriche von den Lippes Schleifen sofort nach ihrer Entfernung aus der Gebärmutterhöhle auf einem Objektträger an und fanden bei allen "loopal smears" regelmäßig drei Zellarten: riesige Mengen von Makrophagen, ferner Fibroblasten und Fibrinfäden, schließlich Erythrozyten und polymorphkernige Leukozyten. Nach einer Liegezeit der Schleife bis zu 5 Tagen zeigten sich zunächst kleine mononukleäre Makrophagen zwischen den Blutzellen verstreut. Betrug die Verweildauer des loops mehr als einen Monat, so sah man 30.000 bis 50.000 Makrophagen auf jedem Objektträger und zwar meist in verschiedenen Stadien von Phagozytose. In einem Fall konnte sogar eine Art von Kollektiv-Phagozytose eines großen Körpers, der sphärisch von Makrophagen umgeben war und von dem man annahm, daß es sich entweder um ein Ei oder eine Blastozyste handelte, nachgewiesen werden. Nach einer Tragezeit von ca. 3 Monaten wurden vielfach Fremdkörperriesenzellen in den Schleifenabstrichen entdeckt. Gelegentlich fanden sich auch Spermatozoen, meistens degeneriert, auf den "loopal smears". Abgetrennte Spermienköpfe waren von Makrophagen phagozytiert worden. Eine signifikante Bakterienmenge wurde nie gesehen. Im Gegensatz zu diesen massiven Befunden bei den IUD-Trägerinnen zeigten Aspirationsabstriche vom Endometrium der Kontrollpatientinnen, die nie ein Intrauterinpessar benutzt hatten, nur wenige oder gar keine Makrophagen. SAGIROGLU und SAGIROGLU folgern aus ihren Befunden, daß Millionen von Makrophagen mit ihren großen "schaumigen" Zellkörpern die gesamte Endometriums Oberfläche bedecken und diese so von der Blastozyste isolieren. Dadurch werde die Nidation verhindert. Makrophagen seien aber auch die wirksamsten Phagozyten und ihre spezielle Phagozytosefunktion trete aufgrund ihrer ständigen Einwirkung auf den intrauterinen Fremdkörper vermutlich gerade in dem Moment besonders ausgeprägt in Erscheinung, wenn ein befruchtetes Ei wie ein riesiger Fremdkörper in die Gebärmutter-

lichtung übertrete. Sie würden sich dann sofort aktiv darauf zu bewegen und in einer Art von Belagerungszustand die Blastozyste von der Uterusschleimhaut isolieren. Die Protease, die von den Makrophagen freigesetzt werde, löse wahrscheinlich zu früh die Zona pellucida auf, so daß die Trophoblastenzellen bereits in einem unreifen Stadium freigelegt werden und deshalb rasch zugrunde gehen. Im Gegensatz zu diesen ergiebigen zytologischen Befunden zeigte die histologische Untersuchung des Endometriumsgebietes nur unwesentliche Veränderungen wie z. B. eine geringe Lymphozyten- und Rundzellinfiltration, Vergrößerung der Blutgefäße, oberflächliche Stromafibrose und gelegentlich Mastzellen. Das veranlaßt diese Verfasser auch zur ausdrücklichen Betonung ihrer Ansicht, daß das gesamte Phänomen bezüglich der IUD-Anwendung immer in der Gebärmutterhöhle und nicht im Endometriumsgeewe zutage trete.

Viele Autoren verwenden den diagnostischen Terminus "Chronische Endometritis", wenn sie Plasmazellen im Endometrium finden, jedoch konnten u. a. MOYER, MISHELL und BELL (1970) nachweisen, daß eine aktive Infektion gewöhnlich nicht vorhanden sei, sondern daß die Plasmazellen gewissermaßen den "Schlußstein" einer vorausgegangenen Infektion, die zur Zeit der IUD-Einführung aufgetreten sei, bilden. Ursprünglich waren die Meinungen auch über diese Problematik unterschiedlich. Während OPPENHEIMER (1959) angeblich keine Entzündung oder Infektion gesehen hat, behaupteten JESSEN, LANE und GREENE (1963), daß mindestens bei 10 % der Patientinnen eine Infektion vorkomme (vgl. CORFMAN und SEGAL 1968). Andererseits zeigten WILLSON, BOLLINGER und LEDGER (1964) in ihrem Bericht über den Effekt der Margulies Spirale auf die Bakterienflora der Endometriumshöhle, - bei transzervikaler Entnahme von Endometriumskulturen -, daß nach der Einführung eines Intrauterinpeessars keine bedeutende Veränderung in der Flora des Endometriums eintrete. Allerdings kamen positive Endometriumskulturen sehr häufig ante (60 %) und post (58 %) insertionem vor. MISHELL, BELL, GOOD und MOYER (1965; 1966; 1967) versuchten deshalb folgende Fragen zu klären: ob erstens die Endometriumshöhle des nicht-schwangeren Uterus normalerweise mit Bakterien besiedelt sei, - wie WILLSON et alii vermuten - oder ob sie gewöhnlich steril sei, was die meisten Gynäkologen annehmen. Und zweitens, ob die Infiltration der Uterusschleimhaut mit Lymphozyten und Leukozyten in Gegenwart eines IUDs einer regelrechten bakteriellen Infektion oder nur einer sterilen Reaktion auf den Fremdkörper hin zuzuschreiben sei, wie LIPPES ver-

mutete. Die Bakterienkulturen der Endometriumsproben, die man sofort nach der Hysterektomie transfundal entnahm, bewiesen, daß die Gebärmutterhöhle fast immer steril war. Mit einer Lippes Schleife in situ hingegen war das Cavum uteri frühestens nach einem Ablauf von mehr als 24 Stunden post insertionem keimfrei. Es fand sich keine Korrelation zwischen der histologischen Diagnose einer chronischen Endometritis, die aufgrund der klassischen Plasmazellinfiltration des Endometriums gestellt wurde, und dem Vorhandensein lebensfähiger Bakterien in der Uterusschleimhaut.

MISHELL und Mitarbeiter postulierten, daß sofort nach der Einlegung eines Intrauterin-pessars eine vorübergehende leichte Infektion der Korpshöhle bei allen Patientinnen auftritt und etwa 24 Stunden anhält. Diese Infektion kommt durch eine mechanische Übertragung nicht-pathogener Bakterien, die sich gewöhnlich im Zerixschleim befinden, ins Uteruskavum zustande. Etwa 48 Stunden nach der Einlage ist das Endometrium von zirka 80 % der Uteri keimfrei und innerhalb eines Monats sind sämtliche Uteruslumina wieder steril. Diese Bakterien, die sich im allgemeinen aus Staphylokokken, Streptokokken und Diptheroiden rekrutieren, werden zwar schnell abgetötet, doch bewirkt ihre Anwesenheit eine Anhäufung der im Uteruslumen vorhandenen Entzündungszellen (MISHELL und MOYER 1969). Da sich die Fremdkörperreaktion auf das IUD hin und die synergistischen chemotaktischen Kräfte der lebenden und der toten Bakterien addieren, kommt es zu einem rascheren Einstromen intrauteriner Entzündungszellen, als wenn keine Endometritis vorhanden wäre.

Viele Autoren sind überzeugt, daß diese Entzündungszellen (neben Plasmazellen auch Lymphozyten, Makrophagen und polymorphkernige Leukozyten) im Uterus eine gegen Ei und Sperma feindliche Atmosphäre schaffen. Die Infiltration des Endometriums und der Gebärmutterlichtung mit polymorphkernigen Leukozyten in Gegenwart eines IUDs wurde bei allen Spezies und unter den verschiedensten Versuchsbedingungen beobachtet. EL SAHWI und MOYER (1970) halten es daher für wahrscheinlich, daß durch die Auflösung von Neutrophilen im Uteruslumen entweder eitoxische, spermizide, luteolytische oder auch oxytocinartige Faktoren entstehen, ähnlich wie HIRSCH (1965) dies für Phagocytin, eine bakterizide Substanz der polymorphkernigen Leukozyten, nachgewiesen habe.

Aufgrund ihrer histologischen Befunde, die sie bei Hysterektomiespecimina von 167 Pa-

tientinnen und Endometriumsbiopsien von 202 Frauen nach einer IUD-Liegedauer von wenigen Stunden bis zu 5 Jahren erheben konnten, stellen MOYER und MISHELL (1971) sich folgende "Ereigniskette" vor: das Myometrium kontrahiert sich, um das IUD auszustoßen. Hierdurch kommt es zu mechanischen Bewegungen des Fremdkörpers über die Endometriums Oberfläche und damit zur Blasenbildung ähnlich wie bei einer Hautblase. Da die Blase rupturiert und die Flüssigkeit austritt, wird das Oberflächenepithel abgelöst und es bildet sich eine ulzerierte Fläche, die das oberflächliche Stroma exponiert. Dieses Gewebstrauma setzt nun seinerseits eine Reihe von vaskulären und zellulären Ereignissen in Gang. Die Gefäßpermeabilität nimmt zu (vgl. COOPER und HAWK 1970; beim Schaf). Große Mengen von Neutrophilen gelangen sehr rasch ins Endometriumsstroma und treten anschließend durch die oberflächlichen Ulzerationen und durch das intakte Oberflächenepithel und die Drüsen in die Gebärmutterlichtung über. Während der ersten Wochen post insertionem befinden sich vermehrt Neutrophile und mononukleäre Zellen (Lymphozyten und Makrophagen) im Endometrium und Uteruskavum. Mononukleäre Zellen bleiben dann über zwei Jahre nach der Einlage unvermindert im Endometrium. (SEDLIS und REYNIAK haben 1970 angeblich 72 Monate nach der Einlage noch Neutrophile gesehen). Die Neutrophilen sind diffus in der ganzen Korpushöhle verteilt, während die Makrophagen in viel größeren Mengen als die Neutrophilen am Plastik-IUD festhalten.

Viele Plasmazellen sind von der zweiten bis zur fünfzehnten Woche nach der IUD-Einlage in der Uterusschleimhaut zu sehen, danach nehmen sie ab und verschwinden bei 80 bis 90 % der Patientinnen nach sechs Monaten. Die Plasmazellen werden als zelluläre Reaktion auf die sofort post insertionem auftretende vorübergehende Infektion aufgefaßt. MOYER und MISHELL nehmen an, daß die Plasmazellen nicht wesentlich zu den Zelldegenerationsprodukten im Uterus beitragen, sondern daß die Hauptlieferanten dafür die Neutrophilen und Makrophagen und in geringerem Maße auch die Lymphozyten und Endometriumszellen seien. Zelldegenerationsprodukte von Neutrophilen und Makrophagen seien schädlich und unter Umständen sogar tödlich für die noch nicht implantierte Blastozyste (vgl. PARR 1969: toxische Wirkung von Leukozytenextrakten auf Rattenmorulae; s. o.). Außerdem sei aus mehreren Untersuchungen an extragenitalen Organen bekannt, daß Leukozyten, Makrophagen und Lymphozyten bei einer entzündlichen Reaktion zytotoxische Substanzen freisetzen und damit andere Zellen schädigen; man müsse nur noch die re-

lative Toxizität dieser Zelltypen gegenüber der Blastozyste klären.

LINK, BERNOTH und BERNOTH (1971) fanden anlässlich von Strichabrasionen und Uterus-exstirpationen bei insgesamt 120 Pessarträgerinnen in einer Beobachtungszeit von 2 1/2 Jahren folgende morphologische Alterationen:

1. Verformungen der Korpshöhle,
2. Druckathrophien des Endometriums,
3. venöse Hyperämien der Schleimhaut mit interstitiellen Blutungen per rhexin,
4. umschriebene oberflächliche Schleimhautnekrosen und
5. leichte Entzündungsinfiltrate.

Sie meinen, daß die Terrainstörungen des Uteruskavum und die Veränderungen im Endometrium die Einbettung des befruchteten Eies verhindern, lassen jedoch die Frage offen, ob der entscheidende Faktor mehr biochemischer oder mechanischer Natur ist.

Die Wirkung des IUDs auf den Mastzellengehalt des menschlichen Uterus kontrollierten BHAGAT, DASS, ARORA und SANYAL (1969). Sie stellten fest, daß die Zahl der Mastzellen bei Pessarträgerinnen vermindert war (vgl. SAGIROGLU und SAGIROGLU 1970). Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu den bei Ratten erhobenen Befunden (s. o.).

In einer Untersuchungsreihe mit dem rostfreien Stahlring beobachteten HALL, SEDLIS, CHABON und STONE (1964; 1965) eine ständige Alcianblau-Reaktion am 22. bis 24. Tag. Sie schrieben dieses Phänomen einem Fehlen der Depolymerisation der Mukopolysaccharide in der Stromagrundsubstanz des Endometriums zu, und schlossen hieraus auf eine endometrielle Mucusveränderung. Nach SHETTLES und SCHMIDT-MATTHIESEN ist die Endometriumsveränderung, die aus der normalerweise in der 3. Zykluswoche erfolgenden Depolymerisation der Mukopolysaccharide resultiert, eine wichtige Vorbedingung für die Einnistung (zit. n. KIRCHHOFF 1966). Bei einer fehlenden Depolymerisation kann deshalb das Endometrium als Eibett insuffizient und damit eine Implantation der Blastozyste unmöglich gemacht werden.

Gleichzeitig mit der Ovulation findet sich im Endometrium eine Größenzunahme im Verhältnis von Nicht-Phospholipoiden zu Phospholipoiden. GLASSER (1967) registrierte bei IUD-Trägerinnen eine verzögerte Größenzunahme, die er als Retardierung der biochemischen Reifung des Endometriums deutete.

JOSHI und SUJAN-TEJUJA (1969) erforschten den Einfluß der IUDs auf den zyklischen Ablauf der biochemischen Veränderungen, die im menschlichen Endometrium während des Menstruationszyklus auftreten. Sie führten an Biopsie-Specimina während verschiedener Phasen des Menstruationszyklus eingehende biochemische Analysen durch und bestimmten den Gehalt an säurelöslichen Nucleotiden, RNS, Gesamtprotein, saurer und alkalischer Phosphatase. Sie schlossen aus ihren Beobachtungen, daß das IUD die intrazelluläre anabolische Aktivität im Endometrium fördert, konnten jedoch die Frage, ob diese erhöhte eiweißaufbauende Aktivität einer Überempfindlichkeit der Uterusschleimhaut gegenüber Östrogen zuzuschreiben ist oder von der leichten, vorübergehenden Entzündung im Zusammenhang mit dem IUD herrührt, nicht beantworten. Zwar zeigten die Spiegel der analysierten Substanzen sowohl bei den IUD-Trägerinnen als auch bei den Kontrollpatientinnen zyklische Veränderungen während des Menstruationszyklus, aber das Ausmaß dieser Alterationen war bei den IUD-Trägerinnen während der späten Proliferationsphase und der Sekretionsphase bedeutend größer. Die Autoren postulierten daher, daß das IUD die Reaktion des menschlichen Endometriums gegenüber endogenen Ovarialhormonen verändern könne.

CALLARD und DE MERRE (1966) haben eine leichte Zunahme der Beta-Glucuronidaseaktivität im Menstrualblut nachgewiesen.

Von mehreren Forschern wurden Veränderungen der biochemischen Zusammensetzung des Uterussekrets bei IUD-Trägerinnen mitgeteilt. AMERICH (1963) stellte fest, daß IUDs eine starke Sekretion der Endometriumsdrüsen auslösten, die eine ausgeprägte Zunahme des Flüssigkeitsvolumens im Cavum zur Folge hatte. Er meinte, diese Erscheinung stelle ein Hindernis für die Nidation dar. Andererseits bemerkten VORYS et alii (1964) bei Frauen, die eine Margulies Spirale trugen und frei von Schmerzen, Eiterung oder Blutung waren, oft eine geringgradige Endometriumssekretion. STONE (1965) fand Neutrophile im Fibrin innerhalb der Endometriumsdrüsenlichtung bei IUD-Trägerinnen. BONNEY und Mitarbeiter (1966) berichteten, daß besonders während der Proliferationsphase das Uterussekret in der Nähe der Margulies Spirale dick und schleimähnlich wurde.

HALL und Mitarbeiter (1965) sahen zwar keine Veränderung der Gesamteiweißkonzentration, dafür aber einen Anstieg des Kohlenhydratspiegels im Uterussekret IUD-tragender

Frauen. Eine leichte Senkung des intrauterinen pH-Wertes bei Frauen, die rostfreie Stahlringe trugen, bemerkten SEDLIS, KANDEMIR und STONE (1967). Sie nahmen als Ursache hierfür eine Alteration der biochemischen Zusammensetzung der Uterusflüssigkeit an. Auch eine Zunahme von Zellabbauprodukten könnte ein saureres Milieu schaffen (MOYER und MISHELL 1971).

Im Gegensatz dazu geht aus den Untersuchungsergebnissen von KAR, ENGINEER, GOEL, KAMBOJ, DASGUPTA und CHOWDHURY (1968) hervor, daß das IUD keinen Einfluß auf den pH-Wert des Uterussekrets hatte. Diese Autoren fanden bei Frauen mit liegendem Lippes loop im Uterussekret einen erheblichen Anstieg des Gesamteiweißgehalts und des Rest-N-Spiegels, und zwar unabhängig vom Zyklusstadium. Sie halten es für möglich, daß aufgrund einer gesteigerten vaskulären Permeabilität des Endometriums in Gegenwart eines IUDs die Blut-Proteine die Gefäßwände schneller als bei Patientinnen ohne IUD in situ durchdringen könnten. Doch für wahrscheinlicher halten sie es, daß der hohe Proteinpegel durch die Auflösung von Zellen, vor allem infiltrierten polymorphkernigen Leukozyten, aber auch abgeschlifferten Oberflächenepithelzellen zustande kommen könnte. KAR et alii postulierten deshalb, daß dieses stoffwechselinaktive Protein zu einer Störung des osmotischen Drucks und der Sekretkonsistenz führe. Das Milieu der Uterusflüssigkeit werde metabolisch inert und damit für Wachstum und Gedeihen der pränidativen Blastozyste ungeeignet. Die Verfasser vertreten die Ansicht, daß eine Änderung des Stoffwechsels innerhalb des Uterussekrets auf die Blastozyste übertragen werde.

MOYER und MISHELL (1971) beobachteten eine ähnliche Zunahme der Gesamteiweißkonzentration im Uterussekret von IUD-Trägerinnen und gelangten zu gleichen Rückschlüssen.

KAR, ENGINEER, DASGUPTA und SRIVASTAVA (1969) beschäftigten sich mit dem Einfluß der IUDs auf den Harnstoffgehalt des Uterussekrets. Der Harnstoff stammte nicht aus dem Blut sondern vermutlich von der Auflösung der ins Sekret infiltrierten Zellen. Ein Anstieg des Harnstoffgehalts könnte für das Überleben des Blastozysten in der Präimplantationsphase schädlich sein, da Harnstoff Proteine durch Zerstörung ihrer Struktur denaturiert.

HOLUB, REYNER und FORMAN (1971) stellten sich die Frage, ob IUDs eine Überempfindlichkeitsreaktion auslösen könnten. Sie untersuchten die Serum-Spiegel von IgG und IgM bei

35 Lippes loop-Trägerinnen nach einer Liegezeit von 1 bis 52 Monaten und stellten mittels der radialen Immundiffusionstechnik fest, daß IgG und IgM, im Vergleich mit den Normalwerten bei den Kontrollpatientinnen, signifikant erhöht waren. Und zwar stiegen die IgM, entsprechend der üblichen Sequenz von Immunglobulinveränderungen nach Antigenreiz, früher an als die IgG. HOLUB und Mitarbeiter vermuteten, daß das IUD seine schwangerschaftsverhütende Wirkung im kritischen Stadium des Einnistungsvorgangs ausübt. Sie kommentierten, daß die Nidation der Blastozyste, die mit ihren genetisch fremden Zellen ins Uterusepithel eindringe, eine "empfindliche Form von immunologischer Toleranz" darstelle, die jedoch verloren gehe, wenn die Blastozyste an der Endometriumsoberfläche mit den für die Entzündung charakteristischen Zellelementen zusammentreffe. Dann könne die Blastozyste sich weder implantieren noch sei sie in der Lage, den Phagozyten Widerstand zu leisten und müsse zugrunde gehen. Diese Autoren sind der Ansicht, daß beide Immunglobuline in die Fremdkörperreaktion gegenüber dem IUD einbezogen sind. Sie könnten entweder eine lymphozytotoxische oder aber eine chemotaktische Wirkung auf die Leukozyten verursachen, und es sei denkbar, daß die mit einem IUD verbundenen immunologischen Vorgänge sogar eine führende Rolle bei der schwangerschaftsverhütenden Aktion spielen.

III. DISKUSSION

Die Beantwortung der Fragestellung, ob die heute gebräuchlichen Intrauterinpressare Abortiva oder Kontrazeptiva seien, hängt erstens von der Aufklärung ihrer Wirkungsweise ab und zweitens davon, wie man den Beginn der Schwangerschaft und den Beginn des Lebens definiert. Ausgehend von der Annahme, die Intrauterinpressare würden die Einnistung der befruchteten Eizelle verhindern - übrigens eine Vermutung, die nicht neu ist, da schon GRÄFENBERG in Bezug auf seinen Ring diese Ansicht vertrat -, ist in den letzten Jahren vielfach darüber diskutiert worden, ob Nidationshemmung mit Abtreibung gleichzusetzen sei oder nicht. Und zwar wurde diese Problematik vor allem in unserem Lande von Medizinern, Juristen und Theologen erörtert, während in mehreren anderen Ländern wie zum Beispiel in den Vereinigten Staaten kaum jemals ernstere Bedenken gegen die Anwendung von Nidationshemmern bestanden haben (vgl. TIETZE 1964, zit. n. GESENIUS 1970). So nehmen zum Beispiel das American College of Obstetricians and Gynecologists und die AMA den Standpunkt ein, daß die Schwangerschaft erst mit der Implantation beginne. Im gleichen Sinne gelangt der British Council of Churches (London 1962, zit. n. WYNN 1967) zu der Auffassung, daß zwischen biologischem und menschlichem Leben unterschieden werden müsse und die Nidation der Punkt sei, an dem aus biologischem menschliches Leben werde. Auch die Fédération internationale de Gynécologie et Obstétrique, der neben anderen Ländern die Bundesrepublik angehört, bekennt sich zu dem alten scholastischen Grundsatz: *graviditas est fertilisatio et nidatio*. In der Schweiz ist nach KEHL (1968) die Verhinderung der Nidation keine Abtreibung.

In der Bundesrepublik hat die Bundesarbeitstagung der Deutschen Gesellschaft für Familienplanung "Pro Familia" im Oktober 1969 vorgeschlagen, daß "alle Maßnahmen, welche die Einnistung verhindern, nicht den Tatbestand des derzeitigen § 218 StGB erfüllen", jedoch nidationshemmende Maßnahmen aus ärztlich-ethischer Sicht "schwerwiegender als solche, welche die Empfängnis verhüten" sind. Im September 1970 bot die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie dem Gesetzgeber ihre Hilfe für die Neufassung des § 218 des Strafgesetzbuches an und veröffentlichte eine Verlautbarung über den Beginn individuellen menschlichen Lebens. In dieser Entschließung wurde unter anderem darauf hingewiesen, daß "neues menschliches Leben biologisch mit der Befruchtung der Eizelle" beginne. Von

individuellem menschlichen Leben könne aber erst am 13. Tag nach der Konjugation, das heißt also nach beendeter Nidation, gesprochen werden, wenn ein Auseinandertreten des menschlichen Keimes in Mehrlinge ausgeschlossen ist". Deshalb könne man eine Verhinderung der Implantation nicht als Tötung der Leibesfrucht im Sinne des § 218 StGB auffassen.

Trotz derartiger Resolutionen gehen die Ansichten darüber, wann die Schwangerschaft beginnt, bei Medizinern, Juristen und Theologen auseinander. So sind zum Beispiel KEPP, KOESTER, KIRCHHOFF, SCHMIDT-MATTHIESEN und in der Schweiz u. a. HAU-SER der Auffassung, daß die Schwangerschaft mit der Befruchtung der Eizelle beginnt, während beispielsweise ZIMMER, DÖRING, DIETEL, DÖDERLEIN und GESENIUS die Nidation als den Beginn der Schwangerschaft bezeichnen. Allerdings scheinen die Verfechter der Nidationshypothese in jüngster Zeit zuzunehmen.

KOESTER (1968, 1970), der die Konjugation der Gameten als den Anfang der Schwangerschaft annimmt, postuliert die Existenz von wechselseitigen Beziehungen zwischen Mutter und befruchteter Eizelle bereits in dem Zeitabschnitt zwischen Fertilisation und Implantation. Und zwar konnte er nachweisen, daß die Eizelle schon während ihrer ersten Teilungsphasen Substanzen aus den mütterlichen Tubensekreten aufnimmt und somit nicht autonom ist. Aber auch der mütterliche Organismus wird seiner Meinung nach schon in der pränidativen Phase vom Embryo beeinflusst. KOESTER beruft sich in diesem Zusammenhang unter anderem auf SHORT (1969) und andere Autoren, die bei mehreren Spezies hormonelle, möglicherweise luteotrope bzw. antiluteolytische Aktivitäten des pränidativen Embryo beobachtet haben, mittels deren der präimplantatorische Keim schon lange vor Ablauf der normalen Funktionszeit des Gelbkörpers dessen Umwandlung zum Corpus luteum graviditatis induziert. Auch beim Menschen sei die Übermittlung eines pränidativen Signals von der Blastozyste an den mütterlichen Organismus denkbar. Bei dem Versuch, die Natur eines solchen präimplantativen Signals zu identifizieren, konnte KOESTER (1970) im Gewebe von Kaninchenblastozysten, die vier bis sieben Tage alt waren, mit Hilfe eines immunologischen Agglutinationstestes Choriongonadotropin nachweisen, im abpunktierten Blastozysteninhalt dagegen nicht. Ein immunologischer Gonadotropinnachweis kann jedoch, wie KOESTER selber feststellt, nicht mit biologischer Aktivität gleichgesetzt sondern muß noch bewiesen werden.

Zur weiteren Stützung seiner Wechselwirkungshypothese greift KOESTER auf tierexperimentelle Befunde von BEIER (1968) und Untersuchungen von SCHMIDT-MATTHIESEN (1968) zurück. BEIER (1968) entdeckte bei Analysen von Eiweißfraktionen bedeutende Differenzen zwischen den Proteinmustern der Uterussekrete von pseudoträchtigen und normalträchtigen Kaninchen am 6. Tag nach dem Deckakt, also während der pränidativen Phase. Der Stimulus der Blastozysten soll angeblich das Proteinmuster eines pseudoschwangeren Uterussekretes, das sich seinerseits auch vom Protein der Uterusflüssigkeit nichtschwangerer Kaninchen unterscheidet, in das Proteinmilieu normal gravider Tiere umwandeln. Es wird in diesem Zusammenhang von einem Wechselspiel zwischen befruchteter Eizelle und Uterusschleimhaut nach Art einer hormonellen Rückkoppelung gesprochen. Schließlich spricht nach KOESTER auch die Tatsache, daß die Blastozyste durch pH-Veränderungen und Stoffwechselalterationen ihrer endometrialen Umgebung (SCHMIDT-MATTHIESEN 1968) ihre eigene Einnistung in die Wege leitet, dafür, daß die fertilisierte Eizelle den mütterlichen Organismus schon während der pränidativen Phase beeinflusst.

Es ist einleuchtend, daß eine nidationsverhindernde Maßnahme auf der Basis dieser Auffassung als abortiver Akt gewertet werden kann. So gibt es auch unter deutschen Juristen Stimmen, die bereits vom Zeitpunkt der Keimzellenverschmelzung an von Leibesfrucht sprechen (z. B. MAURACH 1964, MEZGER-BLEI 1964).

Dieser Anschauung steht jedoch eine andere Richtung gegenüber, nämlich die Anhänger der Nidationsthese. ZIMMER (1968) weist darauf hin, daß die Nidation in der Entwicklung der Säuger eine tiefe Zäsur darstelle, und verdeutlicht dies unter anderem am Beispiel des temporären Entwicklungs-Stillstandes zwischen der pränidativen und der embryonal-fetalen Entwicklungsphase des Rehes. Er unterstreicht, daß die Veränderungen der Gebärmutterschleimhaut in der Zeit zwischen Fertilisation und Einnistung, die er auch Progestation nennt, für die nicht-schwangere Frau charakteristisch und unabhängig davon seien, ob sich eine befruchtete Eizelle in den Eileitern oder in der Gebärmutter befinde oder nicht. Erst bei der Implantation ändern sich aufgrund hormonaler Impulse der sich einnistenden Blastozyste die weiblichen Genitalfunktionen im Sinne einer Gravidität. Beim Mißlingen der Implantation durch irgendeine Störung (zum Beispiel in der Gegenwart eines Intrauterinpeessars) setze sich der Genitalzyklus wie bei einer nicht-graviden Frau

fort und die nächste Menstruationsblutung trete pünktlich ein. Folglich könne man erst nach der Nidation von einer Schwangerschaft sprechen.

Ähnlich argumentiert auch DÖRING (1971) und ergänzt unter Bezugnahme auf Untersuchungen von HERTIG und ROCK (1959) daß man nicht von einem Abort reden könne, wenn normalerweise zirka 50 % der Blastozysten vor bzw. bei der Implantation zugrundegehen, da dies weder mit wissenschaftlichen Methoden noch von der Frau selber festgestellt werden könne. Es sei deshalb absurd, dasselbe Ereignis in Gegenwart eines IUDs als Abort oder Abtreibung zu brandmarken.

Es ist selbstverständlich, daß man die Nidationshemmer aus dieser Perspektive nicht als Abortiva ansehen kann.

Auch Juristen haben in den letzten Jahren zunehmend diesen Standpunkt eingenommen. So lautet der Kommentar von SCHWARZ und DREHER zum StGB: "Durch die Verschmelzung von Ei und Samen allein entsteht noch keine Frucht, sondern erst durch die Eieinistung, so daß die Verwendung intrauteriner Pessare nicht unter § 218 fällt." Im gleichen Sinne äußerten sich BOCKELMANN, FORSTER, GEILEN und SCHWALM (vgl. GESENIUS 1970).

Aber sind denn die heute verwendeten IUDs auch wirklich Nidationshemmer? Ein Blick auf die vorhergehenden Kapitel macht deutlich, daß die IUDs bei jeder Tierart Antifertilitätseffekte induzieren. Jedoch lassen sich Differenzen bei der Manifestation der IUD-Wirkungen bei den einzelnen Spezies gewissermaßen wie ein roter Faden durch den ganzen Bericht verfolgen. Zum Teil mag dies an der Verschiedenartigkeit der Genitaltrakte der untersuchten Tiergattungen liegen, zum Teil ist es aber sicherlich auch durch die Unterschiedlichkeiten hinsichtlich der Versuchsanordnungen bedingt. Aber auch Zusammensetzung, Form und Größe der Intrauterin pessare mögen eine Rolle spielen. Man hat sogar bei ein und derselben Spezies unterschiedliche Wirkungen beobachtet wie zum Beispiel beim Geflügel, bei dem von verschiedenen Untersuchern entweder Ovulationshemmung oder Hemmung der Eiaufnahme durch die Eileiter oder Beeinflussung des Spermatransports beschrieben wurden.

Einer der Gründe dafür, warum man bei so vielen Tierarten Untersuchungen zur Erforschung des Wirkungsmechanismus der IUDs durchgeführt hat, ist gewiß die Tatsache,

daß systematische Experimente beim Menschen nicht ausführbar sind. Man hatte gehofft, die bei Tieren erhaltenen Resultate auf den Menschen übertragen zu können. Man hat jedoch feststellen müssen, daß viele bei Tieren erhobene Befunde für den Menschen nicht relevant sind. So sah JANAKIRAMAN (1970) beispielsweise beim Indischen Wasserbüffel eine IUD-bedingte Ovulationshemmung und verkürzte Östruszyklen. Beim Menschen hingegen wurde von keinem Forscher, mit Ausnahme von PAKRASHI und RAY (1969), ein ovulationshemmender Effekt mitgeteilt.

Ebenso können auch keine Analogieschlüsse aus Versuchen an Kaninchen und Schweinen gezogen werden, bei denen das IUD eine abortive Wirkung im Sinne der Beseitigung eines Implantats entfaltet. Es findet sich nämlich in der Literatur kein Hinweis für eine Verlängerung oder Unregelmäßigkeit der Zyklusdauer bei IUD-tragenden Frauen (u. a. DAVIS 1972). BREHM und VELTE (1972) meinen in diesem Zusammenhang, daß bei einer IUD-Wirkung im Sinne eines Dauerabortivums drei- bis viermal jährlich eine Konzeption eintreten könne, die sich in einer Amenorrhoe von mindestens einigen Tagen manifestieren müßte.

Nach Durchsicht der umfangreichen Literatur zum Thema der Schwangerschaftsverhütung durch Intrauterinpessare bei der Frau kommt man zu der Feststellung, daß sich die Aktion der IUDs nicht nach sondern mit aller Wahrscheinlichkeit noch vor der Einnistung der Blastozyste vollzieht. Deshalb sind die heute verwendeten IUDs als Nidationshemmer aufzufassen.

Was aber geschieht mit den Schwangerschaften, die trotz eines IUDs in situ eintreten? KEPP (1968) gibt Abortraten von ungefähr 50 % an und stützt sich dabei auf Angaben von HARMSEN. Auch HAUSER (1968) beziffert die Abortquote mit 50 % und spricht von einem abortiven Effekt. Der FDA-Report (1968) und TIETZE (1966) verzeichnen 40 % Aborte bei Schwangerschaften, die trotz liegendem IUD eintraten, betonen jedoch, daß der Anteil von Abtreibungen bei dieser Abortquote nicht festgestellt werden kann. CANZLER und ROTHE (1971) geben aufgrund von eigenen Erfahrungen ebenfalls ca. 40 % Aborte bei Schwangerschaften, die trotz IUD eintraten, an.

Diese Aborte lassen sich jedoch nicht auf den normalen Wirkungsmechanismus der IUDs zurückführen. Man vermutet, daß die meisten dieser Aborte Abtreibungen sind (DÖRING 1971).

IV. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird eine Übersicht der in der Literatur dargestellten Theorien über den Wirkungsmechanismus intrauteriner Mittel zur Schwangerschaftsverhütung gegeben. Dabei ergeben sich bedeutende Differenzen des Aktionsmodus bei den verschiedenen Spezies, die unter anderem auf Unterschiede in Anatomie und Physiologie der Genitalorgane zurückgeführt werden.

Beim Geflügel finden sich neben einer Ovulationshemmung auch eine Hemmung der Eiaufnahme durch die Eileiter und eine Störung der Spermapassage. Bei der Maus werden Implantation und deziduale Reaktion bei einseitiger IUD-Insertion bilateral verhindert, während bei der Ratte dieselben Effekte unilateral auftreten; bei beiden Spezies vollzieht sich die IUD-Wirkung jedoch vor der Nidation. Beim Hamster wird die Nidation gehemmt, aber die deziduale Reaktion nicht unterdrückt. Beim Frettchen kommt eine teilweise Hemmung von Implantation und embryonaler Entwicklung bilateral vor, beim Meerschweinchen unilateral. Eine stärker abortive Wirkung zeigt sich bei Kaninchen und Schwein. Neben einer bilateralen Hemmung des Spermatransportes und damit auch der Befruchtung wird beim Schaf eine unilaterale luteolytische Wirkung angenommen, außerdem aber noch - ähnlich wie beim Kaninchen - sogenannte Systemeffekte. Bei der Ziege macht sich eine bilaterale Nidationshemmung bemerkbar, jedoch wird der Hemmeinfluß auf den Gelbkörper vermutlich systemisch, d.h. überörtlich, vermittelt. Während beim Rind neben einer unilateralen Beeinträchtigung des Corpus luteum ein Absterben von Embryonen nach der Nidation beobachtet wird, findet sich beim Indischen Wasserbüffel eine Ovulationshemmung.

Bei Rhesusaffen setzen sich nach dem Deckakt normale Zyklen fort, Implantate werden nicht gesehen, aber Frühaborte oder Resorption von Embryonen werden nicht völlig ausgeschlossen.

Die mannigfaltigen Theorien über den modus operandi der Intrauterin pessare bei der Frau weisen fast ausnahmslos auf einen kontrazeptiven Einfluß des IUDs vor der Nidation hin. Nur in einem Bericht wird eine Ovulationshemmung diskutiert, in einem weiteren wird eine geringe Verkürzung der lutealen Phase erwogen.

Nach Darstellung der unterschiedlichen Auffassungen über den Beginn der Schwangerschaft wird festgestellt, daß nidationsverhindernde Maßnahmen heute überwiegend als kontrazeptiv angesehen werden. Ein abortauslösender Effekt der IUDs ist für den Menschen bisher nicht erwiesen, da als Ursache für die mit 40 - 50 % angegebene Abortrate bei trotz IUD eingetretenen Schwangerschaften Abtreibungen vermutet werden.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. AGUILERA, E.: Effect of the IUD on the endometrium. Proceedings of the Eighth Intern. Conference of the IPPF. Santiago 1967, 323.
2. AMERICH, I.: Ciba Symp., 11, 13, 1963.
3. ANCLA, M., DE BRUX, J. and SIMON, P.: Aneurysmal microthrombosis associated with intrauterine devices in the human endometrium. Lab. Invest. 17, 61, 1967.
4. ANDREOLI, C.: Acta endocr. Copenh. 50, 65, 1965.
5. BARTKE, A.: Effect of an IUD on implantation and the decidual reaction in different strains of mice. J. Reprod. Fertil. 15, 185, 1968.
6. BATTÀ S.K. and CHAUDHURY, R.R.: Antifertility effect of an intrauterine silk thread suture in rats with a connection between the two uterine horns. J. Reprod. Fertil. 16, 371, 1968a.
7. BATTÀ, S.K. and CHAUDHURY, R.R.: The anti-implantation property of intraluminal fluid in rats with an intrauterine silk thread suture. J. Reprod. Fertil. 16, 145, 1968b.
8. BEDI, P. and CHAUDHURY, R.R.: Oxytocin levels in the plasma of women with an IUD. Ind. J. Med. Res. 56, 1341, 1969.
9. BEHRMAN, S.J. and BURCHFIELD, E.: The intrauterine contraceptive device and myometrial activity. Amer. J. Obstet. Gynec. 100, 194, 1968.
10. BEHRMAN, S.J., ARCHIE, J.T. and O'BRIEN, O.P.: Myometrial activity and the IUCD. II. Propagation waves, Amer. J. Obstet. Gynec. 104, 123, 1969.
11. BEIER, H.M.: Zool. Jb. Anat. 85 (1968), 72.
12. BENGTTSSON, L. Ph. and MOAWAD A.H.: The effect of the Lippes loop on human myometrial activity. Amer. J. Obstet. Gynec. 98, 957, 1967.
13. BHAGAT, S., DASS, A., ARORA, S. and SANYAL, R.K.: The effect of the intrauterine contraceptive device on the mast cell content of the human uterus. Jap. J. Pharmac. 19, 427, 1969.
14. BHALLA, R.C. and CASIDA, L.E.: Effect of intrauterine devices on pituitary gonadotropins, ovulation and pseudo pregnancy in rabbits. Biol. Repro. 2, 58, 1970.

15. BHALLA, R.C., MEMON, G.N., WOODY, C.C. and CASIDA, L.E.: Effect of bilateral intrauterine devices on some pituitary and ovarian characteristics near the time of ovulation in Holstein heifers.
J. Anim. Sci. 28,48, 1969.
16. BLAND, K.P. and DONOVAN, B.T.: The uterus and the control of ovarian function.
Adv. Reprod. Physiol. 1, 179, 1966.
17. BLAND, K.P. and DONOVAN, B.T.: uterine distension and the function of the corpora lutea in the guinea-pig. J. Physiol. 186, 503, 1966.
18. BO, W.J., MOORE, P.J. and ASHBURN, M.J.: The effect of a foreign body on the glycogen and sulfomucopolysaccharides of the uterus.
Fertil. Steril. 20, 351, 1969.
19. BÖCKLE, F.: Antikonzepzion und Nidationshemmung in katholisch-theologischer Sicht; in Empfängnisverhütung aus Verantwortung, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
20. BONNEY, W.A., Jr., GLASSER, S.R., CLEWE, T.H., NOYES, R.W. and COOPER, C.L.: Endometrial response to the intrauterine device. Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 101, 1966.
21. BREHM, H.: Intrauterinpeßsar - pro und kontra. Med. Welt, 45, 2449, 1969.
22. BREHM, H., VELTE, A.: Eigene Erfahrungen mit dem Intrauterinpeßsar.
Med. Welt 23, 1846, 1972.
23. BRINSFIELD, T.H. and HAWK, H.W.: Stimulation by intra-uterine devices of motility of sheep myometrium. J. Reprod. Fertil. 16, 129, 1968.
24. BRINSFIELD, T.H. and HAWK, H.W.: Modification of the direction of uterine contraceptions by intra-uterine devices in the ewe.
J. Reprod. Fertil. 18, 535, 1969.
25. BROWN-GRANT, K.: Effect of an IUCD on an endometrial response to steroid hormones in the rat. J. Reprod. Fertil. 18, 475, 1969.
26. BUCH, N.C., SHUKLA, K.P. and HAWK, H.W.: Interference with ovulation of intrauterine devices in Indian water buffaloes. Proceedings Fifth International Congress on Animal Reproduction, Trento, Italy, 1964.
27. BUCH, N.C. and SHUKLA, K.P.: Effect of intrauterine plastic devices on reproduction in Surti buffaloes and kankrej cows. Indian. J. Dairy Sci. 19, 25, 1966.

28. BUCKLE, A.E.R., and BARNETT, H.R.: Uterine histo-pathology in patients fitted with plastic intrauterine contraceptive devices.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 73, 993, 1966.
29. CALLARD, G.V. and DE MERRE, L.J.: Beta-glucuronidase during menstruation.
Fertil. Steril. 17, 547, 1966.
30. CANZLER, E. und ROTHE, K.: Intrauterine Empfängnisverhütung; Teil I - IV.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 26, 1074-1077, 1174-1178, 1252-1254, 1314-1318, 1971.
31. CHANG, C.C., TATUM, H.J. and KINCL, F.A.: The effect of intrauterine copper and other metals on implantation in rats and hamsters. Fertil. and Steril. 21, 274, 1970.
32. CHAUDHURI, G.: Intrauterine device: possible role of prostaglandins. Lancet 7697 480, 1971.
33. CHAUDHURY, R.R.: Effect of intra-uterine silk thread suture on the fertility of female rats. Proc. 2nd int. Conf. on Intra-uterine Contraception, N.Y.
Excerpta med. 86, 239, 1964.
34. CHAUDHURY, R.R. and TARAK, R.K.: Effect of an intra-uterine silk thread suture on the fertility of female rats. Br. med. J. 1, 31, 1965.
35. CHEN, R.R. and TA-KO.K.: Brit. Med. J., 1, 1297, 1966.
36. COLMEIRO-LAFORET, C.: Intrauterine Pessare zur Verhinderung der Schwangerschaft. Zbl. Gynäk. 86, 1410, 1964.
37. COOPER, B.S. and HAWK, H.W.: Variation-mucopolysaccharide content of the endometrium of the ewe caused by ovarian hormones.
J. Anim. Sci. 27, 1373, 1968.
38. COOPER, B.S. and HAWK, H.W.: Effect of IUDs on endometrial mucopolysaccharides in the cow. Fertil. Steril. 19, 310, 1968.
39. COOPER, B.S. and HAWK, H.W.: Stimulation by intrauterine devices of leukocytic responses and bactericidal activity in the sheep uterus.
Amer. J. Obstet. Gynec. 106, 98, 1970.
40. COOPER, B.S. and HAWK, H.W.: Stimulation by ovarian hormones and intrauterine devices of vascular function in the endometrium of the ewe.
Amer. J. Obstet. Gynec. 106, 93, 1970.

41. CORFMAN, P. A. and RICHART, R. M. : Induction in rats of uterine epidermoid carcinoma by plastic and stainless steel intrauterine devices.
Amer. J. Obstet. Gynec. 98, 987, 1967.
42. CORFMAN, P. A. and SEGAL, S. J. : Biologic effects of intrauterine devices.
Amer. J. Obstet. Gynec. 100, 448, 1969.
43. CRAIG, J. M. : Effects of an intrauterine device on rat blastocysts and deciduomata formation. Fertil. Steril. 20, 424, 1969.
44. CSAPO, A., ERDOS, T., DE MATTOS, C. R., GRAMSS, E. and MOSCOWITZ, C. : Stretch-induced uterine growth, protein synthesis and function.
Nature 207, 1378, 1965.
45. DAVIS, H. J. : intrauterine contraceptive devices: Present status and future prospects.
Am. J. Obstet. Gynec. 114, 134, 1972.
46. DEANESLY, R. : Discussion in: Wolstenholme, G. E. W. and O' Connor, M., ed. Egg implantation, (Ciba Foundation Study Group No. 23)
Churchill, London 26, 1966.
47. DEBOER, K. F., ANDERSON, L. L. and MELAMPY, R. M. : Intra-uterine device and embryonic survival in the rat. J. Reprod. Fertil. 21, 343, 1970.
48. DE FEO, V. J. : Temporal aspects of uterine sensitivity in the pseudopregnant or pregnant rat. Endocrinology 72, 305, 1963.
49. DE FEO, V. J. : In Wynn, R. M., ed. Cellular biology of the uterus, North-Holland Publishing, Amsterdam, 191, 1967.
50. DIETEL, H. und KLEIMINGER, D. : Nutzen und Gefahren der Intrauterin pessare.
Geburtsh. und Frauenheilk. 29, 324, 1969.
51. DÖRING, G. K. : Empfängnisverhütung. 5. Auflage Thieme, Stuttgart 1971.
52. DÖRING, G. K. : Wann beginnt die Schwangerschaft?
Dtsch. Ärztebl. 68, 787, 1971.
53. DOYLE, L. L. and MARGOLIS, A. J. : intrauterine foreign body - effect on pregnancy in the rat. Science, N.Y. 139 833, 1963.
54. DOYLE, L. L. and MARGOLIS, A. J. : intrauterine foreign body. I. Effect on reproductive processes in the rat. Fertil. Steril. 15, 597, 1964.

55. DOYLE, L. and MARGOLIS, A.J.: In Proceedings of the 2nd International Conference on Intrauterine Contraception, Amsterdam; Excerpta Medica Foundation, 185, 1965.
56. DOYLE, L.L. and MARGOLIS, A.J.: The effect of an IUB on reproduction in mice. *J. Reprod. Fertil.* 11, 27, 1966.
57. DUKELOW, W.R., PERRY, H.A., CHERWOFF, H.N. and WILLIAMS, W.L.: *J. Dairy Sci.*, 49, 731, 1966.
58. DZUIK, P.J. and RUNNER, M.N.: Recovery of blastocysts and induction of implantation following artificial insemination of immature mice. *J. Reprod. Fert.* 1, 321, 1960.
59. ECKSTEIN, P.: Mechanism of action of intra-uterine contraceptive devices in women and other mammals. *Brit. Med. Bull.* 26, 52, 1970.
60. ECKSTEIN, P.: Studies on the Effects of IUDs on tubo-uterine motility in Rhesus monkeys. Proceedings of the Eighth Intern. Conference of the IPPF, Santiago, 440, 1967.
61. ECKSTEIN, P., KELLY, W.A. and MARSTON, J.H.: Effect of an intrauterine device on menstrual periodicity in the rhesus monkey. *J. Reprod. Fertil.* 19, 133, 1969.
62. EL SAHWI, S. and MOYER, D.L.: Antifertility effects of the IUB. *Contraception* 2, 1, 1970.
63. EL SAHWI, S. and MOYER, D.L.: *Fertil. Steril.* 22, 398, 1971.
64. FAUCHER, G.L., ELLEGOOD, J.O., MAHESH, V.B. and GREENBLATT, R.B.: Urinary estrogens and pregnandiol before and after insertion of an intrauterine contraceptive device. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 104, 502, 1969.
65. FINN, C.A. and HINCHLIFFE, J.R.: Reaction of the mouse uterus during implantation and decidualoma formation as demonstrated by changes in the distribution of alkaline phosphatase. *J. Reprod. Fert.* 8, 331, 1964.
66. GADGIL, B.A., COLLINS, W.E. and BUCH, N.C.: Effects of intrauterine spirals on reproduction in goats. *Ind. J. Exp. Biol.* 6, 138, 1968.
67. GERRITS, R.G. and HAWK, H.W.: Effect of intrauterine devices on fertility in pigs. *J. Anim. Sci.* 25, 1266, 1966.

68. GERRITS, R. J., HAWK, H. W. and STORMSHAK, F.: J. Reprod. Fert. 17, 501, 1968.
69. GESENIUS, H.: Empfängnisverhütung. 3. Aufl., Urban und Schwarzenberg, München 1970.
70. GINTHER, O. J., HAWK, H. W. and CASIDA, L. E.: J. Animal. Sc. 25, 1262, 1966.
71. GINTHER, O. J., MAHAJAN, S. and CASIDA, L. E.: Local ovarian effects of an intrauterine device in intact and unilaterally ovariectomized guinea pigs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 123, 775, 1966.
72. GINTHER, O. J., POPE, A. L. and CASIDA, L. E.: Some effects of intrauterine plastic coils in ewe. J. Anim. Sci. 24, 918, 1965.
73. GINTHER, O. J., WOODY, C. C., JANAKIRAMAN, K. and CASIDA, L. E.: Effect of an intrauterine plastic coil on the oestrous cycle of the heifer. J. Reprod. Fertil. 12, 193, 1966.
74. GLASSER, S.: Response of human endometrial lipid to the intrauterine device (IUDs). Fed. Proc. 56, 536, 1967.
75. GOMEZ-ROGERS, C.: The effect of intrauterine devices on lactation. Eighth International Conference, IPPF, Santiago, 142, 1967.
76. GRÄFENBERG, E.: Silk als Antikonzipiens, in Bendix, K., Ed.: Geburtenregelung: Vorträge und Verhandlungen des Ärztekursus Berlin, Selbstverlag, 50, 1928.
77. GREENWALD, G. S.: Interruption of pregnancy in the rat by an uterine suture. J. Reprod. Fertil. 9, 9, 1965.
78. HALL, H. H., Stone, M. L., SEDLIS, A. and CHABON, I.: The intrauterine ring for conception control. Fertil. Steril. 15, 618, 1964.
79. HALL, H. H., SEDLIS, A., CHABON, I. and STONE, M. L.: Effect of intrauterine stainless steel ring on endometrial structure and function. Amer. J. Obstet. Gynec. 93, 1031, 1965.
80. HAUSER, G. A.: Wirkt die Pille kontrazeptiv, nidationshemmend oder abortiv? Ther. Umschau, 25, 349, 1968.
81. HAVRANEK, F. et al.: Durchgängigkeit der Tuben nach intrauteriner Antikonzepion. Gynäk. Rdsch. 4, 184, 1967.
82. HAWK, H. W.: Inhibition of ovum fertilization in the ewe by intrauterine plastic spirals. J. Reprod. Fertil. 10, 267, 1965.

83. HAWK, H.W., CONLEY, H., BRINSFIELD, T.H. and RIGHTER, H.F.: Contraceptive effect of plastic devices in cattle uteri. Proc. 2nd Int. Conf. 1964, New York. Int. Cong. Series, No. 86.: Excerpta Medica Foundation, 189 1965.
84. HAWK, H.W.: J. Reprod. & Fertil. 14, 49, 1967.
85. HAWK, H.W.: Some effects of intrauterine devices on reproductive function. Fertil. Steril. 20, 1, 1969.
86. HAWK, H.W., CONLEY, H.H. and BRINSFIELD, T.H.: Fert. Steril. 19, 411, 1968.
87. HEISS, H.: Probleme der modernen Geburtenregelung. Wien. med. Wschr. 119, 315. 1969.
88. HERTIG, A.T., J. ROCK: Pediatrics 23 (1959), 202.
89. HIERSCHE, H.-D., HILLER, C. und FRIEDBERG, V.: Die Geburtenregelung. Geburtsh. u. Frauenheilk. 30, 289, 1970.
90. HIRSCH, J.G.: Phagocytin: a bactericidal substance from polymorphnuclear leukocytes. J. Exp. Med. 103, 589, 1956.
91. HOLUB, W.R. et al.: Increased levels of serum Immunoglobulins G and M in women using intrauterine contraceptive devices. Amer. J. Obstet. Gynec. 110, 362, 1971.
92. HOUDEK, J. und PELAK, Z.: Bakteriologische Befunde bei intrauteriner Antikonzep-tion. Gynäk. Rdsch. 4, 180, 1967.
93. HUNGER, H.: Zum umstrittenen Problem der Kontrazeption durch intrauterine Pessare. Dtsch. Ärzteblatt 64, 146, 1967.
94. HUSSEIN, M. and LEDGER, W.J.: Relationship between an intrauterine device and changes in tubal histochemistry in the rabbit. Amer. J. Obstet. Gynec. 103, 213, 1969a.
95. HUSSEIN, M. and LEDGER, W.J.: Preimplantation effect of an intrauterine device in the rabbit. Amer. J. Obstet. Gynec. 103, 221, 1969b.
96. HUSTON, T.M. and NALBANDOV, A.V.: Neurohumoral control of the pituitary in the fowl. Endocrinology 52, 149, 1953.
97. ICHIKAWA, S. and MORIOKA, H.: Effect of an intrauterine foreign body on the decidual reaction in the rat. Int. J. Fertil. 14, 154, 1969.

98. ISHIHAMA, A.: Clinical studies on intrauterine rings, especially the present state of contraception in Japan and the experience in use of intra-uterine rings. *Yokohama Med. J.* 10, 89, 1959.
99. ISHIHAMA, A. and MIYAI, T.: Transport and cleavage of ova in rat und rabbit oviducts with the IUD. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 105, 169, 1969.
100. ISHIHAMA, A., KAGABU, T., IMAI, T. and SHIMA, M.: Cytologic studies after insertion of intrauterine contraceptive devices. *Acta Cytol.* 14, 35, 1970.
101. ISRAEL, R. and DAVIS, H.J.: Effect of intrauterine contraceptive devices on the endometrium. *J. A.M.A.* 195, 764, 1966.
102. JAIN, A.J., MATHUR, V.S. and CHAUDHURY, R.R.: The effect of histamine releasing agent, compound 48/80, on implantation in the rat with an intrauterine device in one horn. *Ind. J. Med. Res.* 56, 78, 1968.
103. JANAKIRAMAN, K., SHUKLA, K.P., and GADGIL, R.A.: *J. Reprod. Fertil.* 11, 145, 1966.
104. JANAKIRAMAN, K. and CASIDA, L.E.: Ovulation, corpus luteum and pituitary LH activity in rabbits with IUDs. *J. Reprod. Fertil.* 15, 395, 1968.
105. JANAKIRAMAN, K. et al.: Interference with reproduction in water buffalo by intra-uterine devices. *J. Reprod. Fert.* 22, 499, 1970.
106. JESSEN, D.A., LANE, R.E. and GREENE, R.R.: Intrauterine foreign body, *Amer. J. Obstet. Gynec.* 85, 1023, 1963.
107. JOHNSON, W.L., EK, W.T. and BREWER, L.L.: *Obstet. & Gynec.* 28, 526, 1966.
108. JOSHI, S.G.: Effects of an intrauterine foreign body (IUFB) on glycogen accumulation and lysosomal enzyme activity in rat uterus. *J. Reprod. Fertil.* 18, 170, 1969.
109. JOSHI, S.G. and SUJAN-TEJUJA, S.: Biochemistry of the human endometrium in users of the intrauterine contraceptive device. *Fertil. Steril.* 20, 98, 1969.
110. KAR, A.B. and KAMBOJ, V.P.: Effect of an intrauterine device on gestation in rats. *Ind. J. Exp. Biol.* 2, 229, 1964.
111. KAR, A.B., KAMBOJ, V.P. and DATTA, J.K.: *J. Reprod. Fertil.* 8, 139, 1964.

112. KAR, A.B., GOSWAMI, A., KAMBOJ, V.P. and CHOWDHURY, S.R.: Effect of a foreign body on the response of the uterus of ovariectomized rats to estrogen. *Steroids* 4, 159, 1964.
113. KAR, A.B. and KAMBOJ, V.P.: Effect of intrauterine contraceptive devices on histological and histochemical changes in rabbit uterus. *Ind. J. Exp. Biol.* 3, 141, 1965.
114. KAR, A.B., KAMBOJ, V.P., CHOWDHURY, S.R. and CHOWDHURY, A.R.: *Indian J. Exp. Biol.* 3, 268, 1965.
115. KAR, A.B., KAMBOJ, V.P., GOSWAMI, A. et al.: Effect of an intra-uterine contraceptive suture on the uterus and fertility of rats. *J. Reprod. Fertil.* 9, 317, 1965.
116. KAR, A.B. and CHANDRA, H.: *Indian J. Exp. Biol.* 3, 269, 1965.
117. KAR, A.B. and KAMBOJ, V.P.: *Indian J. Exper. Biol.* 4, 119, 1966.
118. KAR, A.B., KAMBOJ, V.P., CHANDRA, H. and KARKUN, J.N.: *Indian J. Exp. Biol.* 4, 171, 1966.
119. KAR, A.B.: In *Proceedings VIII Int. Conf. Plan. Parent. Fed.*, Santiago April 9-15, p. 393, 1967, International Planned Parenthood Federation, London. Mechanism of action of intra-uterine contraceptive devices.
120. KAR, A.B. and CHANDRA, H.: *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 97, 279, 1967.
121. KAR, A.B., ENGINEER, A.D., GOEL, R., KAMBOJ, V.P., DASGUPTA, P.R. and CHOWDHURY, S.R.: Effect of an intrauterine contraceptive device on biochemical composition of uterine fluid. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 101, 966, 1968.
122. KAR, A.B., ENGINEER, A.D., DASGUPTA, P.R. and SRIVASTAVA, A.K.: Effect of an intrauterine contraceptive device on urea content of uterine fluid. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 104, 607, 1969.
123. KARIM, S.M.M.: in *Prostaglandins, Peptides and Amines*, London, 65, 1969.
124. KARIM, S.M.M.: *Royal Society of Medicine, Symposium on Kinins and Prostaglandins*, November 1969.
125. KARIM, S.M.M. and FILSHIE, G.M.: *Lancet*, 157, 1970.
126. KEHL, R.: Verhinderung der Nidation ist keine Abtreibung. *Med. Tribune* 1968, Nr. 10.

127. KELLY, W.A. and MARSTON, J.H.: Contraceptive action of intra-uterine devices in the rhesus monkey. *Nature* 214, 735, 1967.
128. KELLY, W.A., MARSTON, J.H. and ECKSTEIN, P.: Effect of an intra-uterine device on endometrial morphology and the deciduomal reaction in the rhesus monkey. *J. Reprod. Fertil.* 19, 331, 1969.
129. KEPP, R.: Ärztliche Überlegungen zu einer Empfängnisverhütung durch Intrauterin-pessare. In Kepp, R. und H. Koester: Familienplanung. G. Thieme Verl., Stuttgart, 1968.
130. KIRCHHOFF, H.: Zum umstrittenen Problem der Kontrazeption durch intrauterine Pessare. *Dtsch. Ärztebl.* 63, 2137-2140, 2322-2325, 1966.
131. KIRCHHOFF, H.: Indikationen und Möglichkeiten der Schwangerschaftsverhütung. Monatskurse f. ärztl. Fortbildung 1, 29, 1967.
132. KIRTON, K.T., PHARRISS, B.B. and FORBES, A.D.: Luteolytic effects of prosta-glandin F2a in primates. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 133, 314, 1970.
133. KNOCH, M.H.: A new intrauterine contraceptive device. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 99, 428, 1967.
134. KOESTER, H.: Zum Beginn der Schwangerschaft und des embryonalen Lebens; in Empfängnisverhütung aus Verantwortung. G. Thieme Verl., Stuttgart 1968.
135. KOESTER, H.: Wann beginnt das individuelle Leben? Einleitendes Referat zum Podiumsgespräch auf der 38. Versammlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie, Hamburg 22.-26. 9. 1970.
136. LABHSETWAR, A.P.: Intrauterine device and pituitary follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in the rat. *Fertil. Steril.* 21, 177, 1970.
137. LAKE, P.E. and GILBERT, A.B.: The effect of a foreign object in the shall gland on the fertility of the domestic hen. *J. Reprod. Fertil.* 8, 272, 1964.
138. LAUMAS, K.R. and FAROOQ, A.: *Indian J. Exp. Biol.* 5, 12, 1967.
139. LAUMAS, K.R. and YADAVA, H.S.: Metabolism of (U-¹⁴C) glucose in the rat uterus in the presence of an intra-uterine contraceptive device. *J. Reprod. Fertil.* 20, 389, 1969.

140. LEDGER, W.J. and BICKLEY, J.E.: Effect of a plastic foreign body on the genital tract of the female rabbit. *Obstet. Gynec.* 27, 658, 1966.
141. LEDGER, W.J., VIRKAR, K.D. and IRVIN, L.A.: Effect of plastic intrauterine device upon implantation in the rabbit. *Obstet. Gynec.* 28, 521, 1966.
142. LEE, C.H., CHOW, L.P., CHENG, T.Y. and WEI, P.Y.: Histologic study of the endometrium of intrauterine contraceptive device users. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 98, 808, 1967.
143. LINK, M., BERNOTH, B. und BERNOTH, E.: Möglichkeiten und Grenzen der Anwendung von Intrauterinpressaren. *Zbl. Gynäk.* 93, 519, 1971.
144. LIPPES, J.: Contraception with intrauterine plastic loops. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 93, 1024, 1965.
145. MAKHLOUF, A.M. et al.: Kymographic studies of the Fallopian tubes after insertion of intrauterine contraceptive devices using the Lippes loop and the nylon ring. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 106, 759, 1970.
146. MALKANI, P.K. and SUJAN, S.: Sperm migration in the female reproduction tract in the presence of intrauterine devices. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 88, 963, 1964.
147. MANN, E.C.: Cineradiographic observations on intrauterine contraceptive devices. *Proceedings of the Conference, April 30-May 1, 1962, New York. Excerpta Medica Foundation International Congress Series, No. 43, p. 91.*
148. MANN, L.I.: Effect of the IUCD on uterine motility in the ewe. *Fertil. Steril.* 20, 951, 1969.
149. MARCUS, S.L.: The effect of an intrauterine foreign body on the pH of uterine fluid in the rat. *Obstet. Gynec.* 24, 878, 1964.
150. MARCUS, S.L., MARCUS, C.C. and WILSON, K.H.: Effect of an intrauterine contraceptive device on uterine motility in the rat. *Obstet. Gynec.* 27, 238, 1966.
151. MARGOLIS, A.J. and DOYLE, L.L.: Intrauterine foreign body. II. Inhibition of decidual response in the rat. *Fertil. Steril.* 15, 607, 1964.

152. MARGULIES, L.C. : Permanent reversible contraception with an intrauterine plastic spiral (Perma-spiral). Proceedings of Int. Conf. April 30 - May 1, 1962, New York, Excerpta Medica Foundation, International Congress Series No. 54, p. 61.
153. MARGULIES, L.C. : Intrauterine contraception; a new approach. *Obstet. Gynec.* 24, 515, 1964.
154. MARKHAM, S.M. : *Proc. R. Soc. Med.* 61, 1225, 1968.
155. MARSTON, J.H. and CHANG, M.C. : The fertilizable life of ova and their morphology following delayed insemination in mature and immature mice. *J. exp. Zool.* 155, 237, 1964.
156. MARSTON, J.H. and CHANG, M.C. : Contraceptive action of intra-uterine devices in the rabbit. *J. Reprod. Fertil.* 18, 409, 1969.
157. MARSTON, J.H. and KELLY, W.A. : The time and site of contraceptive action of an intra-uterine device in the mouse. *J. Endocr.* 43, 83, 1969a.
158. MARSTON, J.H. and KELLY, W.A. : The effect of uterine anastomosis of the action of an intra-uterine device in the rat. *J. Endocr.* 43, 95, 1969 b.
159. MARSTON, J.H. and KELLY, W.A. : Contraceptive action of intrauterine devices in the ferret. *J. Reprod. Fertil.* 18, 419, 1969.
160. MARSTON, J.H. , KELLY, W.A. and ECKSTEIN, P. : Effect of an intrauterine device on gamete transport and fertilization in the rhesus monkey. *J. Reprod. Fertil.* 19, 149, 1969a.
161. MARSTON, J.H. , KELLY, W.A. and ECKSTEIN, P. : Effect of an intra-uterine device on uterine motility in the rhesus monkey. *J. Reprod. Fertil.* 19, 321, 1969b.
162. MARTIN, C.B. , jr. and ECKSTEIN, P. : *Am. J. Obstet. Gynec.* 94, 415, 1966.
163. MASTROIANNI, L. and ROSSEAU, Ch.H. : Influence of the intrauterine coil on ovum transport and sperm distribution in the monkey. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 93, 416, 1965.
164. MASTROIANNI, L. and HONGSANAND, C. : Mechanism of action of the intrauterine contraceptive device in the primate. I. Tubal transport of ova and distributuon of spermatozoa. In *Intra-uterine Contraception*. Excerpta Medica International Congress Series 86, 194, 1965.

165. MASTROIANNI, L., SUZUKI, S., MANABE, Y. and WATSON, F.: Further observations on the influence of the intrauterine device on ovum and sperm distribution in the monkey. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 99, 649, 1967.
166. MATHUR, V.S. and CHAUDHURY, R.R.: The effect of an intra-uterine plastic device on the mast cell count in the rat uterus. *J. Reprod. Fertil.* 15, 135, 1968.
167. MEYER, R.K.: In *Egg Implantation* (Ciba Foundation Study Group No. 23) London, Churchill, 26, 1966.
168. MISHELL, D.R., Jr., BELL, J.H., GOOD, R.G. and MOYER, D.L.: The intrauterine device: a bacteriologic study of the endometrial cavity. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 96, 119, 1966.
169. MISHELL, D.R., Jr., BELL, J.H., GOOD, R.G. and MOYER, D.L.: Bacteriologic findings in uterine cavity after insertion of Lippes loop. *Proc. 3rd and 4th annual Meetings of the Amer. Assoc. Planned Parenthood Physicians*, Chicago, May, 1965 and Denver, April, 1966, *Excerpta Medica International Congress Series No. 138*, p. 172.
170. MISHELL, D.R., Jr. et al.: Bacteriological findings in uterine cavity after insertion of Lippes loop. *Proceedings of the Eighth Intern. Conference of the IPPF*, Santiago, 315, 1967.
171. MISHELL, D.R., Jr. and MOYER, D.L.: Association of pelvic inflammatory disease with the intrauterine device. *Clin. Obstet. Gynec.* 12, 179, 1969.
172. MOOR, R.M.: *Proc. R. Soc. Med.* 61, 1217, 1968.
173. MORESE, K.N., PETERSON, W.F. and ALLEN, S.T.: Endometrial effects of an intrauterine contraceptive device. *Obstet. Gynec.* 28, 323, 1966.
174. MORGENSTERN, L.L., ORGEBIN-CRIST, M.C., CLEWE, T.H., BONNEY, W.A. and NOYES, R.W.: Observations on spermatozoa in the human uterus and oviducts in the chronic presence of intrauterine devices. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 96, 114, 1966.
175. MOYER, D.L., MISHELL, D.R., Jr. and BELL, J.: Reactions of human endometrium to the intrauterine devices. I. Correlation of the endometrial histology with the bacterial environment of the uterus following short-term insertion of the IUD. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 106, 799, 1970.

176. MOYER, D.L. and MISHELL, D.R.: Reactions of human endometrium to the intrauterine foreign body. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 111, 66, 1971.
177. NEILL, J.D., JOHANSSON, E.D.B. and KNOBIL, E.: *Endocrinology*, 84, 464, 1969.
178. NOYES, R.W., HERTIG, A.T. and ROCK, J.: Dating the endometrial biopsy. *Fertil. Steril.* 1, 3, 1950.
179. NOYES, R.W., CLEWE, T.H., BONNEY, W.A., BURRUS, S.B., DEFEO, V.J. and MORGENSTERN, L.L.: *Am. J. Obstet. Gynec.* 96, 157, 1966.
180. NUTTING, E.F. and CAMMARATA, P.S.: Effects of prostaglandins on fertility in female rats. *Nature* 222, 287, 1969.
181. OPPENHEIMER, W.: Prevention of pregnancy by the Graefenberg ring method. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 78, 446, 1959.
182. ORSINI, M.W.: Effect of an intrauterine foreign body on the cycle and pregnancy in the hamster (Abstract). *Anat. Rec.* 151, 468, 1965.
183. PAKRASHI, A. and RAY, G.R.: Contraceptive Mechanism of IUDs. *J. Reprod. Fertil.* 19, 357, 1969.
184. PARR, E.L.: Glycogen accumulation in the rat uterus containing an intrauterine contraceptive device. *Fertil. Steril.* 17, 797, 1966.
185. PARR, E.L.: Histamine content of the rat uterus containing an IUCD. *J. Reprod. Fertil.* 14, 321, 1967.
186. PARR, E.L.: Intrauterine foreign bodies: a toxic effect of leukocyte extracts on rat morulae in vitro. *Biol. Reprod.* 1, 1, 1969 a.
187. PARR, E.L.: The role of uterine inflammation in the inhibition of decidualization by intraluminal antihistamines. *Biol. Reprod.* 1, 258, 1969b.
188. PARR, E.L.: The role of inflammation in the uterine weight increase caused by an IUD. *J. Reprod. Fertil.* 18, 221, 1969.
189. PARR, E.L. and SEGAL, S.J.: The effect of an intrauterine contraceptive device on the weight in the rat uterus. *Fertil. Steril.* 17, 648, 1966.
190. PARR, E.L., SCHAEDELER, R.W. and HIRSCH, J.G.: The relationship of polymorphonuclear leukocytes to infertility in uteri containing foreign bodies. *J. Exp. Med.* 126, 523, 1967.
191. PICKLES, V.R.: The prostaglandins. *Biol. Rev.* 42, 614, 1967.

192. PINCUS, G.: Discussion on mechanism of contraceptive action. In Proceedings of 2nd Int. Conf. Intrauterine Contraception, p. 211, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1964.
193. PIPER, P.J., VANE, J.R.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1971.
194. POTTS, M.: In Egg Implantation, (Ciba Foundation Study Group No. 23) London, 22, 1966.
195. POTTS, M. and PEARSON, R.M.: A light and electron microscope study of cells in contact with intrauterine contraceptive devices. J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 74, 129, 1967.
196. PSYCHOYOS, A.: In Wolstenholme, G.E.W. and O'Connor, M., Ed.: Egg Implantation. Ciba Foundation study Group No. 23, Churchill, London, 4, 1966.
197. RATHMACHER, R.P., ANDERSON, L.L., KAWATA, K. and MELAMPY, R.M.: Intrauterine foreign body and pregnancy in pigs. J. Reprod. Fertil. 13, 559, 1967.
198. ROSSMAN, I.: Amer. J. Anat. 66, 277, 1940.
199. ROWSON, L.E.A.: The evidence for Luteolysin. Brit. Med. Bull. 26, 14, 1967.
200. ROY, A. and ROWSON, L.E.A.: Vet. Rec. 67, 177, 1955.
201. ROZIN, S. et al.: endometrial histology and clinical symptoms following prolonged retention of uterine contraceptive devices. Amer. J. Obstet. Gynec. 97, 197, 1967.
202. ROZIN, S. et al.: The mode of action of intrauterine contraceptive devices. 6th World Congress on Fertil. and Steril., Tel Aviv, Abstracts, 1968.
203. SAGIROGLU, N. and SAGIROGLU, E.: Biologic mode of action of the Lippes loop in intrauterine contraception. Amer. J. Obstet. Gynec. 106, 506, 1970a.
204. SAGIROGLU, N. and SAGIROGLU, E.: The cytology of intrauterine contraceptive devices. Acta Cytol. 14, 58, 1970b.
205. SAMMOUR, M.B., ISKANDER, S.G. and RIFAI, S.F.: Combined histologic and cytologic study of intrauterine contraception. Amer. J. Obstet. Gynec. 98, 946, 1967.

206. SCHMIDT-MATTHIESEN, H.: Z. Geburtsh. 168 (1968), 113
207. SEDLIS, A., KANDEMIR, E. and STONE, M.L.: Intrauterine pH of women using stainless steel contraceptive device. Obstet. Gynec. 30, 114, 1967.
208. SEDLIS, A., and REYNIAK, J.V.: Am. J. Obstet. Gynec. 108, 1209, 1970.
209. SEGAL, S.J.: In Proceedings of the 2nd International Conference on Intrauterine Contraception, Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 211, 1965.
210. SEGAL, S.J., SOUTHAM, A.L. and SHAFER, K.D., Eds.: "Intra-uterine Contraception." In Excerpta Medica Int. Congr. Ser. 86, Amst., 1965.
211. SHAW, S.T., Jr., CIHAK, R.W. and MOYER, D.L.: Fibrin proteolysis in the monkey uterine cavity: Variations with and without intrauterine contraceptive devices. Nature 1970.
212. SHELESNYAK, M.C.: Some experimental studies on the mechanism of ova implantation in the rat. Rec. Prog. Hormone Res. 13, 269, 1957.
213. SHELESNYAK, M.C.: Nidation of the fertilized ovum. Endeavour 19, 81, 1960.
214. SHELESNYAK, M.C.: In Egg Implantation (Ciba Foundation Study Group No. 23) London, Churchill, 1966.
215. SHELESNYAK, M.C.: In Agents Affecting Fertility. London. Little, Brown, 1966.
216. SHORT, R.V.: In: Foetal Autonomy (G.E.W. Wolstenholme und M. O'Connor, Hrsg. J. & A. Churchill LPD., London 1969
217. SIEGLER, A.M. and HELLMAN, L.M.: The effect of the intrauterine contraceptive Coil on the oviduct. Obstet. Gynec. 23, 173, 1964.
218. SMITH, D.M., EL SAHWI, S., WILSON, N. and MOYER, D.L.: J. Reprod. Fertil. 1971.
219. SOUPART, P. and ORGEBIN-CRIST, M.C.: Capacitation of rabbit spermatozoa delayed in vivo by double ligation of uterine horn. J. Exp. Zool. 163, 311, 1966.
220. STONE, M.L.: Amer. J. Obstet. Gynec., 93, 8021, 1965.
221. STORMSHAK, F. and HAWK, H.W.: Effect of intrauterine spirals and HCG on the corpus luteum of the ewe. J. Anim. Sci. 25, 931, 1966.

222. SUDHA, S., CHAKRAVARTI, R.N. and CHAUDHURY, R.R.: Effect of an IUD in the rat. *Ind. J. Med. Res.* 55, 1015, 1967.
223. SUJAN-TEJUJA, S., VIRICK, R.K. and MALKANI, P.K.: Uterine Histopathology in the Presence of Intrauterine Devices, *Proceedings of the 2nd International Conference*, Oct. 2-3, 1964, New York, 1965, *Excerpta Medica Foundation Intern. Congress Series*, 86, 172, 1965.
224. SYKES, A.H.: Premature oviposition in the hen. *Nature* 172, 1098, 1953.
225. SYKES, A.H.: The effect of an uterine irritant on the composition of the egg in the fowl. *J. Endocr.* 37, 103, 1967.
226. TAMADA, T. and STURGIS, S.H.: *Obstet. and Gynec.* 28, 793, 1966.
227. TAMADA, T., OKAGAKI, T., MARUYAMA, M. and MATSUMOTO, S.: Endometrial histology associated with an intrauterine contraceptive device. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 98, 811, 1967.
228. TAUSK, M.: *Pharmakologie der Hormone*, G. Thieme Verl., Stuttgart 1970.
229. TIETZE, Ch.: Intra-uterine contraceptive rings: history and statistical appraisal. In: *Intra-uterine Contraceptive Devices*, *Excerpta Medica Int. Congr. Ser. No. 54*, 9, 1962.
230. TIETZE, Ch.: Contraception with intrauterine devices 1959-1966. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 96, 1043, 1966.
231. TIETZE, Ch.: Progress Report on intra-uterine devices. *Proceedings of the 8th Intern. Conf. of the IPPF*, Santiago 307, 1967.
232. TIETZE, Ch.: Experience with new IUDs. *Contraception* 1, 73, 1970.
233. TOTH, A., McEWEN, R. and SHABANAH, E.H.: *Fertil. and Steril.*, 15, 263, 1964.
234. United States Food and Drug Administration: Report on Intrauterine Devices by the Advisory Committee on Obstetrics and Gynecology. (Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 20402.), Jan. 1968.
235. VORYS, N., DENEFF, J.C., BOUTSELIS, J.G., DETTMANN, F.G., SCOTT, W.P., STEVENS, V.C. and BESCH, P.K.: Effect of intra-uterine devices on the normal menstrual cycle. *Proceedings of 2nd Int. Conf.*, Oct. 2-3, 1964, New York, *Excerpta Medica Foundation Intern. Congress Series No. 86*, 147, 1964.

236. WEI, P.Y.: Occurrence of ectopic pregnancy in women with IUDs and consideration of the contraceptive mechanism of the IUD. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 101, 776, 1968.
237. WEYANT, J.R., WRENN, R. and BITMAN, J.: Antifertility action of IUDs inserted in rats after mating. *Contraception* 1, 209, 1970.
238. WHITELOW, R.G.: *J. Obstet. Gynaec. Br. Emp.* 65, 917, 1958.
239. WIEAND, K.L. and OLEWINE, D.A.: Interference with pregnancy in the rat by an intracervical suture. *A.S.B. Bull.* 14, 45, 1967.
240. WILLSON, J.R., BOLLINGER, C.C. and LEDGER, W.J.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* 90, 726, 1964.
241. WILLSON, J.R., LEDGER, W.J. and ANDROS, G.J.: The effect of an intrauterine contraceptive device on the histologic pattern of the endometrium. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 93, 802, 1965.
242. WISHIK, S.: In Proceedings of the 2nd International Conference on Intrauterine Contraception, Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 211, 1965.
243. WOOD, J.C. and KIRBY, D.R.S.: The effects of uterine anastomosis on the action of the IUCD in rats. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 102, 1041, 1968.
244. World Health Organization: Basic and Clinical aspects of intra-uterine devices. *Tech. Rep. Ser.* 332, 1966.
245. World Health Organization: Intra-uterine devices: physiological and clinical Aspects. *Tech. Rep. Ser.* 397, 1968.
246. WÜRMELING, H.-B., SCHNETTER, H. und KIRSCH, A.: Kontrazeptive und abortive Wirkung intrauteriner Einlagen im Tierversuch. *Münch. med. Wschr.* 110, 2748, 1968.
247. WYNN, R.M.: Intrauterine Devices: Contraceptive or Abortifacient? *Science* 157, 1465, 1967.
248. WYNN, R.M.: Intrauterine devices: effects on ultrastructure of human endometrium. *Science* 156, 1508, 1967.
249. WYNN, R.M.: Fine structural effects of intrauterine Contraceptives on the human endometrium. *Fertil. Steril.* 19, 867, 1968.
250. WYNN, R.M. and SAWARAGI, I.: Effects of intrauterine and oral contraceptives on the ultrastructure of the human endometrium. *J. Reprod. Fertil. Suppl. No. 8*, 45, 1969.

251. YAMAUCHI, M. and NAKAHARA, T.: Effects of uterine distension on the oestrus cycle of cattle. Jap. J. Anim. Reprod. 3, 121, 1958.
252. ZAMBRANA, M.A. and GREENWALD, G.S.: Lack of effect of an IUD on vivo uterine contractility in the rat. Fertil. 20, 993, 1969.
253. ZIMMER, F.: Beginn des Lebens. Dtsch. Ärzteblatt 65, 449, 1968.
254. ZIPPER, J.A. et al.: Contraception through the use of intrauterine metals. I. Copper as an adjunct to the "T" device. Amer. J. Obstet. Gynec. 109, 771, 1971.

LEBENS LAUF

Am 22. 7. 1933 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Wilhelm Schmidt und seiner Ehefrau Julie in Solingen geboren. Von 1940 bis 1944 besuchte ich die dortige Volksschule und ab 1945 das Gymnasium Schwertstraße in Solingen, an dem ich 1954 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1954 begann ich das Studium der Medizin und der Psychologie an der Universität Bonn. Dort legte ich 1956 das Physikum ab und absolvierte 1957 das Psychologie-Vordiplom. Ich setzte anschließend mein Studium in Innsbruck (Wintersemester 1957/58 bis Sommersemester 1958), Köln (Wintersemester 1958) und München (Sommersemester 1959) fort. 1960 legte ich das Medizinische Staatsexamen an der Universität München ab.

Als Medizinalassistent war ich von 1960 bis 1961 an der Medizinischen Universitätspoliklinik München tätig, von 1962 bis 1963 an den Städtischen Krankenanstalten Remscheid. Am 31. Mai 1963 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Als Assistenzarzt arbeitete ich von 1963 bis 1964 an den Städtischen Krankenanstalten Remscheid, von 1965 bis 1967 an der II. Frauenklinik der Universität München, 1967 am Krankenhaus Schwabing und 1968 zunächst am Kreiskrankenhaus Starnberg und anschließend an der Frauenklinik vom Roten Kreuz in München. Seit 1969 mache ich Praxisvertretungen.

Am 29. 6. 1970 erhielt ich die Anerkennung als Arzt für Allgemeinmedizin. Seit dem 20. März 1964 bin ich verheiratet.

